No d'ordre : 264

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de
Docteur ès Sciences Naturelles

par

Alfred HEUSNER

Licencié ès Sciences
Attaché de recherches au Centre National de la Recherche Scientifique

---

Première thèse

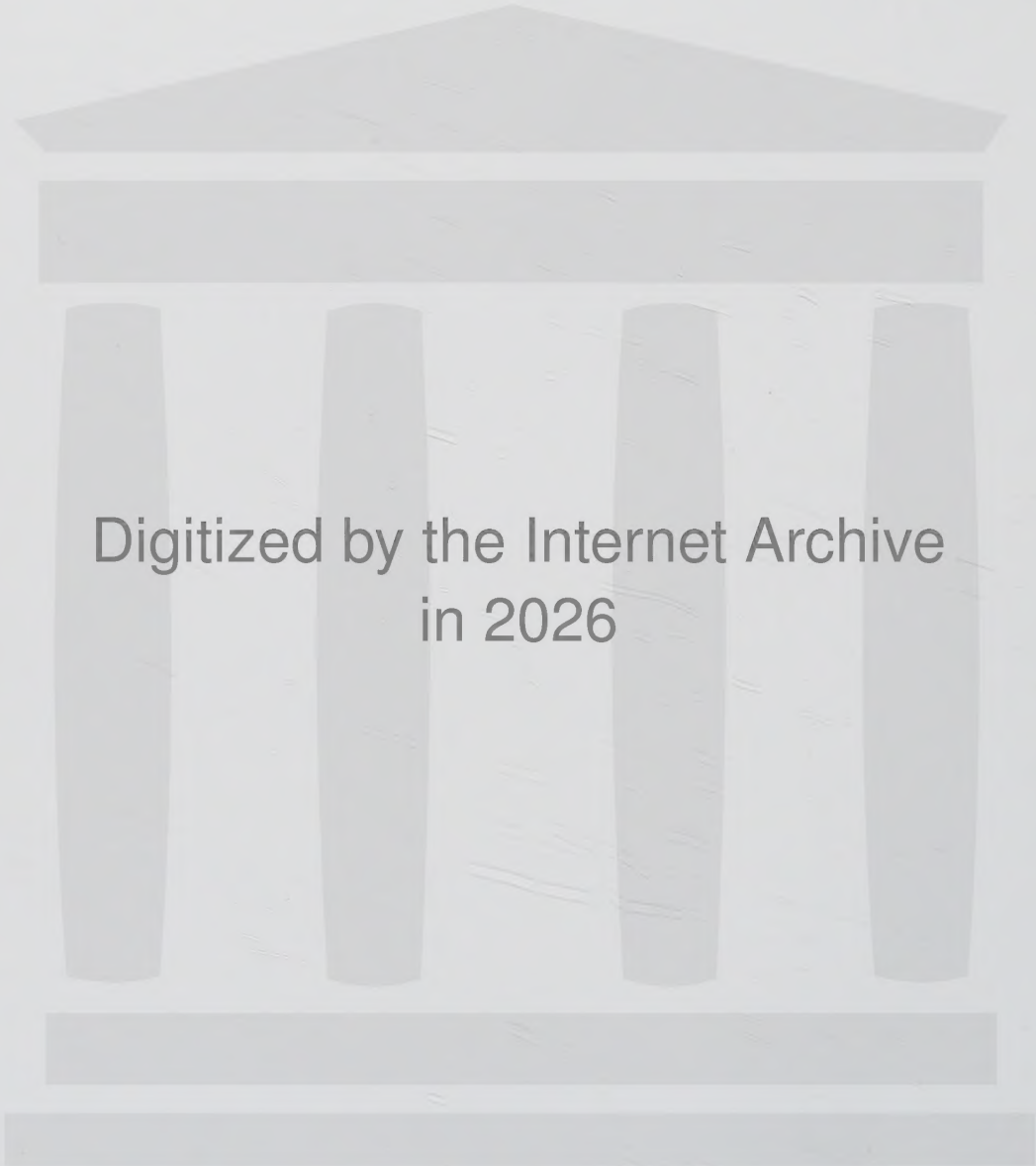
ANALYSE DE LA VARIATION NYCTHEMERALE DU METABOLISME ENERGETIQUE CHEZ LE RAT BLANC

Deuxième thèse originale

METABOLISME ENERGETIQUE DE L'ABEILLE ISOLEE : SON ROLE DANS LA THERMOREGULATION DE LA RUCHE

Soutenues le 14 décembre 1963 devant la Commission d'Examen

M. F. STUTINSKY	Président	Professeurs à la Faculté des Sciences de l'Université de Strasbourg
M. A. FUCHS	Examinateurs	
M. J. P. EBEL		
M. Ch. KAYSER	Professeur à la Faculté de Médecine de l'Université de Strasbourg	


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552712_0021

No d'ordre : 264

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de
Docteur ès Sciences Naturelles

par

Alfred HEUSNER

Licencié ès Sciences
Attaché de recherches au Centre National de la Recherche Scientifique

---

Première thèse

ANALYSE DE LA VARIATION NYCTHEMERALE DU METABOLISME ENERGETIQUE CHEZ LE RAT BLANC

Deuxième thèse originale

METABOLISME ENERGETIQUE DE L'ABEILLE ISOLEE : SON ROLE DANS LA THERMOREGULATION DE LA RUCHE

Soutenues le 14 décembre 1963 devant la Commission d'Examen

M. F. STUTINSKY	Président	Professeurs à la Faculté des Sciences de l'Université de Strasbourg
M. A. FUCHS	Examinateurs	
M. J. P. EBEL		
M. Ch. KAYSER	Professeur à la Faculté de Médecine de l'Université de Strasbourg	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DES SCIENCES

Doyen : Professeur G. MILLOT.

Doyens honoraires : A. DANJON, A. KIRRMANN, P. LACROUTE, H.J. MARESQUELLE, J.H. VIVIEN.

Professeurs honoraires : Ed. BAUER, P. de BEAUCHAMP, L. BOUNOURE, H. CARTAN, G. CERF, Cl. CHABAUTY, A. CHRETIEN, A. DANJON, J. DENY, Ch. EHRESMANN, M. FRECHET, H. GAULT, L. HACKSPILL, A. HEE, R. HOCART, A. KIRRMANN, G. LEMEE, P. L'HERITIER, A. LICHNEROWICZ, L. NEEL, H. OLLIVIER, G. RIBAUD, Ch. SADRON, E. TERROINE, R. THIRY, H. VILLAT, Et. WOLFF, J. YVON.

Maître de Conférences honoraires : R. WEIL.

Professeurs :

H. WEISS	T.	Physicochimie des Hydrocarbures
G. HUGEL	T.	Chimie du Pétrole
H.J. MARESQUELLE	T.	Biologie végétale
A. ROUSSEL	T.	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions
H. FORESTIER	T.	Chimie générale
J. ROTHE	T.	Physique du Globe
P. LACROUTE	T.	Astronomie
J.H. VIVIEN	T.	Zoologie et embryologie expérimentale
L. BOISSELET	T.	Chimie analytique du pétrole
A. MAILLARD	T.T.P.	Chimie
S. GORODETZKY	T.	Physique générale et Physique nucléaire
L. SACKMANN	T.T.P.	Mécanique des Fluides
J. BYE	T.	Chimie minérale et Chimie physique
R. LOMBARD	T.	Chimie organique
Melle PEREY M.	T.	Chimie nucléaire
Ph. PLUVINAGE	T.	Physique expérimentale
S. GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P. JOLY	T.	Biologie générale
H. BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
J.L. KOSZUL	T.	Topologie
P. CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire

G. MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R. LECOLAZET	T.T.P.	Physique du Globe
H. SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie
R. ROHMER	T.	Chimie minérale
Melle GILLET S.	T.T.P.	Paléontologie
Melle GAGNIEU A.	T.T.P.	Botanique
R. THOM	T.	Analyse supérieure
S. NIKITINE	T.	Physique générale
F. STUTINSKY	T.	Physiologie générale
B. WURTZ	P.S.C.	Chimie biologique
J. BRENET	T.T.P.	Chimie physique
G. OURISSON	T.T.P.	Chimie
Fr. STEPHAN	P.S.C.	Zoologie
Cl. LEVI	T.T.P.	Biologie générale
A. COCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R. CERF	T.T.P.	Physique
M. BERGER	T.T.P.	Mathématiques
J. FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
P. TAGLAND	T.	Physique
J.P. LONCHAMP	P.S.C.	Physique
J. BOSCHER	P.S.C.	Mécanique des Fluides
A. DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
J.B. DONNET	T.T.P.	Chimie Physique
R. ARMBRUSTER	P.S.C.	Physique
A. ROCHE	P.S.C.	Physique du Globe
L. HIRTH	T.	Microbiologie
J. YOCCOZ	T.	Physique théorique
A.SIGOT	P.S.C.	Zoologie
J. COGNE	P.S.C.	Géologie
A. FUCHS	T.	Mécanique rationnelle
A. GALLMANN	P.S.C.	Physique
P. MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J. P. EBEL	T.	Chimie biologique
J. PARROD	P.S.C.	Chimie
R. WEY	P.S.C.	Chimie
Mme MAGNAC D.	T.T.P.	Physique
M. DAUNE	P.S.C.	Physique
J.P. ADLOFF	P.S.C.	Chimie nucléaire
J. LEVISALLES	P.S.C.	Chimie
D. BERNARD	T.T.P.	Méthodes Mathématiques de la physique
G. LAPRAZ	P.S.C.	Botanique
M. ZISMAN	P.S.C.	Mathématiques
E. DANIEL	P.S.C.	Physique
P. CHEVALLIER	P.S.C.	Physique

Maîtres de conférences :

J. WUCHER	Physique
Mme BRINI M.	Chimie
J. GREMILLARD	Mathématiques
G. PERNY	Physique
R. BARO	Physique
H. DANAN	Physique
F. NORGUET	Mathématiques
J. LERAY	Physique
H. DURANTON	Botanique
R. WEISS	Chimie
P. CARTIER	Mathématiques
J.P. SCHWING	Chimie
M. SIESKIND	Physique
G. MONSONEGO	Physique mathématique
P. GABRIEL	Mathématiques
L. CAPELLA	Minéralogie

Secrétaire : G. SAINT-PE.

21.5.63.

A MES PARENTS

A MA FEMME.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Physiologie de la faculté de Médecine de Strasbourg, sous la direction de Monsieur le Professeur Ch. KAYSER.

Dès le début de mes études, Monsieur le Doyen H. J. MARESQUELLE m'a autorisé à travailler dans son laboratoire, où j'ai pu m'initier à la recherche scientifique et à la vie de chercheur sous la direction du Docteur L. HAVAS. Je prie Monsieur le Doyen MARESQUELLE de croire à ma profonde reconnaissance.

J'ai travaillé avec le Docteur L. HAVAS jusqu'à sa mort subite en Juin 1951. Le Docteur HAVAS a été pour moi l'image vivante du savant désintéressé pour qui la recherche scientifique représentait tout le sens de la vie. Il a cherché à me communiquer son idéal et son enthousiasme. Je rends hommage à la mémoire de ce grand savant qui sut rester si modeste.

L'enseignement du Professeur R. BONNET m'a révélé l'aspect quantitatif du métabolisme énergétique des mammifères. Je fus aussitôt attiré vers la physiologie animale et je pris la décision de m'y consacrer.

Ma nouvelle orientation se trouva facilitée par la bienveillance de Monsieur le Doyen J. H. VIVIEN qui m'a guidé vers le Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je n'oublierai pas non plus le rôle qu'a joué mon ami Ernest FOLLENIUS dans mon orientation.

En m'acceptant dans son laboratoire, mon Maître, Monsieur Le Professeur Ch. KAYSER, a définitivement décidé de ma vocation de physiologiste et de ma carrière de chercheur. Et, si mes débuts ne répondaient pas à l'idée que je m'étais faite de la recherche, la suite m'a montré amplement que ce qui fut alors à l'origine de mes difficultés, était en réalité la voie menant à l'épanouissement d'un chercheur : respect de l'individualité et de l'indépendance de chacun.

Monsieur Le Professeur Ch. KAYSER m'a cédé un domaine de ses propres recherches : le rythme mycthéméral. Il m'a laissé une liberté totale dans l'orientation ultérieure du problème qu'il m'avait confié, en favorisant mes initiatives personnelles même lorsqu'elles ne devaient pas correspondre à ses propres idées. Ce Maître m'a donné l'exemple de la constance dans le travail et de la probité intellectuelle. Je tiens à souligner sa générosité et à lui témoigner ici ma profon-

de gratitude et mon attachement affectueux.

Je dois ma première formation d'expérimentateur et de statisticien à Monsieur Le Professeur Ch. MARX. Son enseignement de tous les jours, ses conseils de maître et ses critiques judicieuses m'ont révélé l'importance capitale des problèmes techniques et méthodologiques en Physiologie expérimentale. Qu'il trouve dans ce mémoire les fruits de son enseignement et le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection.

Ma reconnaissance s'adresse aussi à Monsieur le Professeur B. METZ. Son dynamisme et sa bonté m'ont aidé à surmonter mes premiers découragements. J'ai trouvé auprès de lui conseil et aide au long de ces années. Qu'il veuille bien accepter mes plus vifs remerciements.

Je dois au Docteur A. PETROVIC d'avoir pu réaliser une partie de ces recherches. Notre collaboration amicale et fructueuse est toujours l'occasion de vives discussions et d'échanges d'idées. Je voudrais aussi lui exprimer ma gratitude pour son aide efficace dans la mise au point du manuscrit.

L'aide spontanée et désintéressée du Docteur A. WERYHA m'a été très précieuse. Je lui adresse mes remerciements.

Je tiens à exprimer avec joie ma reconnaissance à mon ami Théo STUSSI pour sa collaboration de tous les jours et pour son dévouement sans limites.

Je ne saurais passer sous silence le rôle de Mme VERGNES et de Mme THOMANN dans l'aboutissement de ce travail. Qu'elles en soient remerciées.

Toute ma reconnaissance va aussi à Mme HARMELIN. Le texte dactylographié, les figures et les tableaux de chiffres illustrent plus que des mots la part active qu'elle a prise dans ce travail et la peine qu'elle s'est donnée.

Je remercie également Monsieur E. DREYFUS pour sa collaboration efficace en électronique et pour les dessins, ainsi que Monsieur R. RICHERT qui a exécuté la partie photographique de ce travail.

J'adresse toutes mes pensées reconnaissantes à mes collègues du laboratoire et à tous ceux qui ont contribué à mener à bien ce travail.

Monsieur le Professeur F. STUTINSKY me fait l'honneur de juger ce travail et d'accepter la présidence de jury de thèse. Je lui exprime ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur Le Professeur A. FUCHS a examiné ce travail et a bien voulu me faire bénéficier de ses critiques. Je le remercie, ainsi que Monsieur le Professeur J. P. EBEL, d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Je rends hommage à la mémoire du Professeur G. VIAUD qui a été mon parrain au C. N. R. S. pendant de nombreuses années et m'a toujours accordé son soutien.

Monsieur le Professeur J. CHATONNET a bien voulu accepter maintenant ce parrainage. Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance.

SYMBOLES STATISTIQUES

α	: seuil de signification.
b	: coefficient de régression observé.
β	: coefficient de régression théorique.
D.L.	: degré de liberté.
F	: rapport de variances.
i	: intervalle de classe.
μ	: moyenne d'une population théorique.
N	: nombre de valeurs.
n_o	: effectif de classe observé.
n_{th}	: effectif de classe théorique.
s	: écart-type observé.
σ	: écart-type d'une population théorique.
Σ	: somme de...
X ou Y	: valeur observée
$\bar{X}$ ou $\bar{Y}$	: moyenne observée.

$x = X - \bar{X}$

$\Sigma x^2 = \Sigma(X - \bar{X})^2$

$\Sigma xy = \Sigma(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$

Z = variable réduite.

"Es geht doch nichts über die Freude, die uns das studium der Natur gewährt. Ihre Geheimnisse sind von einer unergründlichen Tiefe, aber es ist uns Menschen erlaubt und gegeben, immer weitere Blicke hineinzutun. Und gerade dass sie am Ende doch unergründlich bleibt, hat für uns einen ewigen Reiz, immer wieder zu ihr heranzugehen und immer wieder neue Einblicke und neue Entdeckungen zu versuchen".

J. W. GOETHE
Freitag, den 15. Juli 1831.
(Goethes Gespräche mit J.P. ECKERMANN)

"Rien ne surpasse la joie que nous donne l'étude de la nature. Ses mystères sont d'une profondeur insondable, cependant il nous est permis d'y pénétrer toujours davantage. Et même le fait que la nature, en définitive, reste insondable, constitue pour nous un attrait éternel qui nous pousse à pénétrer toujours plus avant et à tenter sans cesse de nouvelles découvertes".

Conversation de GOETHE avec ECKERMANN. Traduction de Jean CHUZEVILLE, édit. revue et augmentée, 1 vol., 550 pp., Gallimard édit., Paris, 1941 (p. 531).

INTRODUCTION

L'observation journalière d'animaux, vivant dans leur cadre naturel, révèle que leur vie ne se déroule pas d'une façon désordonnée. En effet, à certaines heures de la journée, les animaux sont faciles à observer, à d'autres, ils restent parfaitement invisibles. Les animaux ont des habitudes qui apparaissent liées à l'heure de la journée : c'est ainsi que les espèces diurnes recherchent leur nourriture, se nettoyent et se déplacent le jour et qu'ils se reposent ou dorment la nuit.

Cette observation nous conduit à distinguer deux aspects de la vie d'un animal : sa vie de relation essentiellement fondée sur l'activité motrice et sa vie végétative qui représente l'activité physiologique des fonctions d'entretien. L'alternance régulière de ces deux aspects de la vie d'un organisme confère à son comportement un caractère périodique.

Les expériences de laboratoire conduisent aussi à distinguer deux états physiologiques qui sont liés au temps. En effet, le métabolisme énergétique est élevé pendant une moitié de la journée, faible pendant l'autre. Le physiologiste est donc aussi en présence d'une périodicité : il distingue une phase ergotrope et une phase trophotrope (HESS, 1948).

Le problème qui se pose maintenant est de savoir si l'observation du physiologiste n'est pas une simple conséquence de celle du naturaliste. Comme la dépense énergétique est élevée pendant les périodes d'activité et faible au cours des périodes de repos, on pourrait expliquer la variation nycthémérale du métabolisme par celle de l'activité motrice.

Cette explication simple a été retenue par les premiers physiologistes (RUBNER, 1887, LOEWY, 1891 et JOHANSSON, 1898). Pour eux, le rythme nycthéméral serait essentiellement lié à la vie de relation dont les manifestations sont en rapport avec les changements périodiques du monde extérieur.

Dès 1898, d'autres auteurs mettent en doute cette façon de voir : (HÖRMANN, 1898, RICHET, 1898, et JUNDELL, 1904). Ils fondent leur opinion sur des expériences faites chez l'homme, maintenu au repos pendant 24 heures.

En 1952, au début de nos recherches qui se placent dans la suite de celles effectuées par Monsieur le Professeur KAYSER chez l'animal, le problème de l'existence d'une variation nycthémérale du métabolisme énergétique non lié

à l'activité musculaire restait posé depuis déjà 60 ans. Il s'agissait donc pour nous de reprendre un problème classique de physiologie générale n'ayant pas encore pu être résolu, faute de techniques de mesures adéquates.

L'étude de ce problème a donc d'abord nécessité la mise au point de techniques de mesure appropriées, complétée par une étude critique délimitant avec netteté les possibilités de chaque méthode utilisée.

L'analyse approfondie du métabolisme de base du rat nous a permis d'aborder deux autres problèmes de physiologie générale : celui du fonctionnement du "thermostat-animal" dans la zone de la neutralité thermique et celui de la validité de la loi de surface, à l'intérieur d'une espèce.

Une étude critique de nos résultats expérimentaux, s'appuyant sur de nombreuses données de la littérature, nous a permis de situer nos résultats dans le cadre des connaissances actuelles et de poser de nouveaux problèmes.

PREMIERE PARTIE

METHODES

1.1. Enregistrement permanent des volumes d'oxygène consommés de trois minu- en trois minutes par le rat.

1.1.1. Introduction.

Le principe du circuit fermé est le suivant : l'animal prélève de l'oxygène dans une enceinte fermée et rejette du gaz carbonique et de l'eau ; si tous les gaz produits sont éliminés, et si toute autre variation de volume est supprimée (température et pression), la diminution du volume d'air de cette enceinte est égale au volume d'oxygène consommé par l'animal.

Le principe de cette méthode découle des toutes premières expériences faites sur la respiration des animaux (HALES, 1779, LAVOISIER 1777). De ses propres recherches, LAVOISIER (1777) conclut : "Il résulte de ces expériences que, pour ramener à l'état d'air commun et respirable l'air qui a été vicié par la respiration, il faut opérer deux effets:

1. Enlever à cet air par la chaux ou par un alcali caustique la portion d'acide crayeux aériforme qu'il contient ;

2. Lui rendre une quantité d'air éminemment respirable ou déphlogistiqué, égale à celle qu'il a perdue".

C'est donc LAVOISIER qui définit le principe de la méthode à circuit fermé. L'expérience faite par LAVOISIER et SEGUIN (1789), qui consiste à placer un cobaye dans une enceinte fermée contenant de l'oxygène pur et de la potasse caustique pour fixer le gaz carbonique et à remplacer volumétriquement l'oxygène consommé par le cobaye, est une première application du principe du circuit fermé.

Plus tard, REGNAULT et REISET (1849) construisent un appareil de mesure des échanges respiratoires en "s'imposant la condition de faire séjourner les animaux pendant très longtemps, souvent plusieurs jours, dans un volume d'air limité, mais dans des conditions telles que cet air fut constamment ramené à la composition de l'air normal par le jeu même des appareils".

Ils réalisent ces conditions en faisant circuler l'air de la chambre respiratoire sur une solution de potasse caustique qui se trouve en dehors. Deux pipettes, reliées entre elles par un tuyau, contiennent la solution de potasse caustique. Ces pipettes sont alternativement soulevées et baissées par un mouvement d'horlogerie, assurant ainsi la circulation de l'air. La mesure de l'oxygène consommé est volumétrique. Le gaz carbonique est dosé par voie chimique.

Dans l'évolution ultérieure de l'appareil de REGNAULT et REISET, on peut distinguer une première période qui est dominée par deux problèmes techniques : l'étanchéité du montage et la purification de l'air de la chambre respiratoire (GERHARTZ, 1914). De nombreux dispositifs ont été imaginés pour réduire ces difficultés techniques. Signalons les montages de COLASANTI (1877) et PFLÜGER, de SEEGEN et NOVAT (1879), de D'ARSONVAL (1887), de LAULANIE (1890) et de ZUNTZ et OPPENHEIMER (1908).

L'appareil de FRIDERICIA (1913) constitue un progrès important, car la mesure du gaz carbonique devient pondérale. La technique de cet auteur est une combinaison de la méthode pondérale de HALDANE (1892) (') et du principe du circuit fermé.

Par la suite, les améliorations techniques ont permis d'abord d'appliquer la méthode du circuit fermé aux mesures des échanges de petits animaux tels que le rat et le pigeon (KROGH, 1906, BENEDICT et MAC LEOD, 1929, KAYSER, 1940), puis de diminuer considérablement les durées des mesures chez ces petits animaux (TAINTER et RYTAND, 1934, CHRISTENSEN, 1947, BARGETON et KRUMM-HELLER, 1949, LUNDHOLM, 1949).

Enfin, d'autres perfectionnements techniques ont abouti à la mise au point d'appareils de mesure automatiques permettant l'enregistrement de la consommation d'oxygène. Citons les montages de MORRISON (1947), de HILL (1959) et de BRAMANTE (1959).

Parmi les nombreux procédés de mesure de la consommation d'oxygène utilisés à l'heure actuelle, celui du circuit fermé, grâce à sa simplicité, reste une méthode de choix, même pour les animaux de petite taille.

Nous avons adopté, pour les recherches dont il est question dans ce travail, la méthode du circuit fermé, parce que la mesure de la consommation d'oxygène est directe, volumétrique. La supériorité de la méthode réside dans la relation simple entre la variable physiologique étudiée et la grandeur physique mesurée. En effet, la précision dépend essentiellement des dimensions géométriques du spiromètre, or celles-ci ne présentent pas de dérive dans le temps.

(') Le principe de la méthode de HALDANE a déjà été utilisé par BAUMGÄRTNER en 1861.

L'étalonnage de cette technique se réduit à une simple détermination du volume utile du spiromètre, sans qu'il soit nécessaire de faire appel à l'analyse des gaz. Ceci est un grand avantage dans les expériences de longue durée (de l'ordre de 50 heures). De plus, une seule grandeur est à mesurer, ce qui est une simplification par rapport aux méthodes à circuit ouvert qui reposent, entre autres, sur la connaissance précise du débit d'air dans la cage à métabolisme.

Les méthodes à circuit ouvert restent indispensables chaque fois qu'il s'agit d'étudier l'influence de variations brusques de la température ambiante sur la consommation d'oxygène.

Notre propos était d'étudier de manière détaillée l'évolution de la consommation d'oxygène et de l'activité motrice pendant de longues durées, chez le rat. Il ne nous a semblé possible d'entreprendre une telle étude de façon valable qu'à la condition de disposer d'un appareil de mesure des échanges respiratoires, adapté à un animal de petite taille et offrant la possibilité :

- de déterminer le volume d'oxygène consommé pendant de très courtes durées, de trois minutes par exemple ;

- de poursuivre les mesures de façon continue, de trois minutes en trois minutes, pendant des périodes prolongées;

- d'enregistrer l'activité motrice de l'animal ;
- de comporter un dispositif de mesure et des systèmes d'enregistrement automatiques.

Les appareils à circuit fermé déjà décrits et que nous venons de mentionner ne remplissaient pas toutes ces conditions. Aussi avons-nous estimé que la première étape de nos recherches devait comporter la mise au point d'un dispositif approprié.

Dès 1955 (HEUSNER, 1955), nous en avons tracé le principe dans le cadre d'une étude critique de la méthode du circuit fermé. Par la suite, nous lui avons rapidement donné sa forme actuelle, que nous nous proposons de décrire dans les pages qui suivent.

La description du montage sera très détaillée. Elle fournira toutes les informations nécessaires, aussi bien à la reproduction de l'appareil qu'à l'étude critique des données obtenues. En effet, tout appareil de cette nature est susceptible de fournir des résultats entachés d'erreurs systématiques, ce qui met alors l'expérimentateur non averti en présence de données physiologiquement absurdes. Nous avons donc jugé indispensable d'effectuer une série de contrôles physiques

et chimiques, destinés à délimiter les possibilités de l'appareil qui devait fournir l'ensemble de nos résultats expérimentaux.

1.1.2. Principe du fonctionnement du montage.

La figure 1 montre un schéma fonctionnel de la disposition des différents éléments de notre montage. On reconnaît, à gauche, les différentes parties du circuit fermé et à droite, le circuit de remplissage et de mesure qui comprend le spiromètre, les vannes et le réservoir d'oxygène.
Le spiromètre et les vannes sont reliés par les circuits de commande.

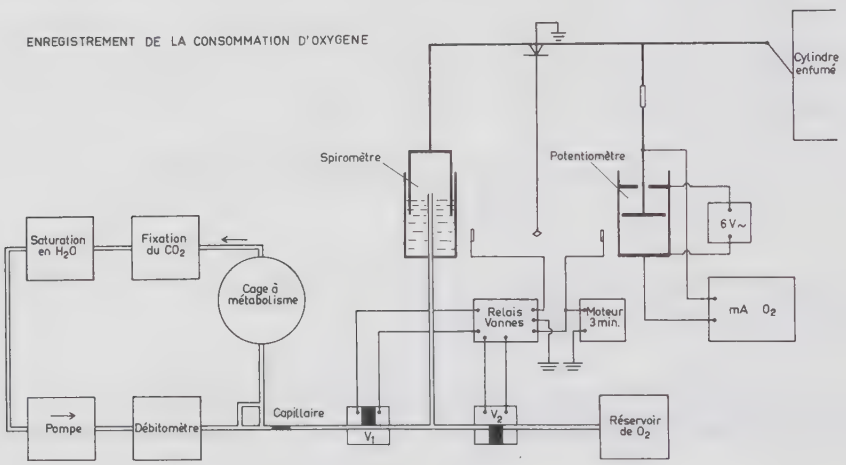


Figure 1.

Schéma fonctionnel du montage.

L'appareil fonctionne de la manière suivante : l'animal, placé dans la cage à métabolisme, consomme de l'oxygène et rejette du gaz carbonique et de la vapeur d'eau. Le gaz carbonique rejeté n'est pas mesuré ; il est fixé, dès sa sortie de la cage à métabolisme, par de la ponce alcaline. Pour éviter toute variation de volume due à la production plus importante de vapeur d'eau pendant les phases d'activité de l'animal, l'air du circuit est saturé en vapeur d'eau. Seule la consommation d'oxygène fait diminuer le volume gazeux total du circuit. Toutes les trois minutes, une impulsion électrique ferme la vanne V_1 et isole le spiromètre du circuit. En même temps, la vanne V_2 s'ouvre et fait communiquer le réservoir d'oxygène avec le spiromètre qui se remplit. Un nouveau contact s'établit quand la cloche du spiromètre atteint un niveau fixe, qui correspond au spiromètre rempli ; ce contact rouvre la vanne V_1 et ferme la vanne V_2. Le spiromètre communique de nouveau avec le circuit. Le volume d'oxygène intro-

duit est égal au volume d'oxygène disparu depuis le dernier remplissage du spiromètre. Ce volume est enregistré directement sur un cylindre enfumé et indirectement par voie électrique.

1.1.3. Description des différents éléments de l'appareil.

Le circuit fermé de notre montage comprend :

- la cage à métabolisme ;
- les absorbeurs du gaz carbonique ;
- le saturateur d'eau ;
- la pompe à membrane ;
- le débit-mètre.

Ce circuit diffère de celui de BENEDICT et MAC LEOD (1929) par la suppression de tous les absorbeurs de vapeur d'eau qui deviennent inutiles, quand le gaz carbonique n'est pas mesuré. La suppression de ces absorbeurs a permis de réduire considérablement le volume d'air du circuit total.

1.1.3.1. La cage à métabolisme.

Trois impératifs se sont imposés à nous pour construire la cage à métabolisme :

- la rendre d'une étanchéité parfaite ;
- lui donner un volume minimum ;
- l'alléger au maximum pour diminuer son inertie.

La suppression de l'actographe logé à l'intérieur de la cage, (BENEDICT et HOMANS, 1911, KAYSER 1940) a permis de réaliser une économie de volume. Nous utilisons la cage elle-même pour détecter et transmettre les mouvements de l'animal. Le fonctionnement de la cage en tant qu'actographe sera décrit plus loin.

La cage a la forme d'un cylindre droit couché horizontalement, de 15 cm de longueur et de 9,8 cm de diamètre ; son volume est de 1.131 ml. Ses parois sont en cuivre chromé d'une épaisseur de 0,1 cm. L'animal entre et sort par une ouverture circulaire de 6,7 cm de diamètre, ménagée dans une des surfaces circulaires du cylindre. Pendant les mesures, la cage est fermée par un bouchon de caoutchouc.
Les tubes d'entrée et de sortie de l'air dépassent de quelques millimètres à l'inté-

rieur de la cage. Leurs extrémités sont fermées, mais ils présentent des fentes latérales qui dirigent le courant d'air vers les parois de la cage et non directement sur l'animal. Un treillis métallique isole l'animal du plancher du cylindre où se collectent les urines émises.

1.1.3.2. Les absorbeurs du gaz carbonique.

Une mesure volumétrique de l'oxygène consommé n'est possible que si le gaz carbonique est rapidement et totalement éliminé. La purification rapide et complète de l'air qui contient en moyenne 0,1 pour 100 de gaz carbonique est un problème délicat, d'autant plus que la fixation du CO_2 ne doit pas perturber la mesure volumétrique de l'oxygène. Pour une absorption complète du CO_2, il faut (FLEISCH, 1953) :

1. Que la surface de contact entre l'air à purifier et l'absorbeur soit grande ;
2. Que la durée de contact entre l'air et l'absorbeur soit suffisante ;
3. Qu'une petite quantité de la substance chimique choisie fixe un grand volume de gaz carbonique.

Pour vérifier la fixation complète du gaz carbonique, et pour déterminer le temps pendant lequel une quantité donnée du fixateur de CO_2 est capable de retenir tout le CO_2 qui le traverse (PERRIMOND-TRONCHET, 1956), nous avons fait les déterminations suivantes : le circuit fonctionnant normalement, mais sans animal, on fait une injection instantanée de 20 ml de gaz carbonique dans la cage à métabolisme. Aucun précipité ne doit se former dans l'eau de baryte d'un tube laveur placé après les absorbeurs de gaz carbonique.

Ces déterminations ont été refaites sur des absorbeurs qui avaient déjà fixé des quantités variables de CO_2 afin de fixer les durées limites pendant lesquelles les absorbeurs peuvent être utilisés dans nos conditions expérimentales.

Les fixateurs classiques du CO_2 soumis à ce test, tels que la chaux sodée granulée RP pour anesthésie, la soude et la potasse en pastilles, n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Dans nos conditions habituelles de mesures de longues durées, ils sont inaptes à purifier l'air de toute trace de gaz carbonique.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une solution très concentrée de KOH (100 pour 100) = retenue dans les pores des grains de ponce de 2 et 5 mm de diamètre, ce qui agrandit la surface de contact entre l'air et la solution de KOH. Le premier absorbeur présente une large section, pour que la durée de contact du courant d'air avec l'absorbeur du gaz carbonique soit suffisante. Il

est constitué par un ballon de pyrex de 500 ml de capacité, surmonté de deux tubes terminés chacun par un rodage. Chaque rodage supporte un tube recourbé muni d'une olive, sur laquelle est glissé le tuyau de raccordement. Le deuxième absorbeur est un tube en U de 3,5 cm de diamètre et de 25 cm de hauteur. Les rodages sont enduits de silicones lors de leur fermeture. Ces deux absorbeurs suffisent à fixer complètement le CO_2 produit par un rat pendant 50 heures.

1.1.3.3. Le saturateur en vapeur d'eau.

Un changement du degré hygrométrique dans la cage à métabolisme entraîne des variations de volume importantes qui faussent la mesure de la consommation d'oxygène (LUNDHOLM, 1949). Pour éliminer cette cause d'erreur, il faut maintenir le degré hygrométrique constant, soit en fixant complètement la vapeur d'eau émise par l'animal à l'aide de chlorure de calcium ou de l'acide sulfurique, soit au contraire, en saturant l'air de l'ensemble du circuit, afin que toute la vapeur d'eau émise par l'animal soit condensée. Nous avons adopté ce dernier procédé. Une saturation satisfaisante de l'air est obtenue en faisant passer le courant d'air, avant son entrée, dans la cage à métabolisme, dans un barboteur rempli d'eau, dont le fond est en verre effrité.

La purification de l'air est plus complète si l'on ajoute un peu d'acide sulfurique à l'eau du saturateur pour détruire toutes les odeurs. Comme la tension de vapeur d'une solution de 1 pour 100 de SO_4H_2 (16,8 mm Hg) est voisine de celle de l'eau pure (17,5 mmHg), la saturation de l'air du circuit ne s'en trouve guère modifiée.

1.1.3.4. La pompe.

Nous utilisons la pompe à membrane décrite par BARGETON (1948). Cette pompe présente les particularités suivantes :

Le volume utile du spiromètre (39,6 ml), mesuré quand la pompe est au repos, n'est pas le même que son volume utile déterminé quand la pompe est en marche (40,5 ml). Si la cloche du spiromètre est transparente, on observe des ondes stationnaires à la surface du liquide de séparation quand la pompe est en marche, ce qui peut expliquer la différence de volume de 0,9 ml. Nous supprimons cette différence du volume utile du spiromètre par un dispositif décrit à propos du spiromètre.

Le débit fourni par la pompe dépend non seulement de la résistance

totale du circuit des absorbeurs, mais aussi de la répartition des différentes résistances des éléments qui composent ce circuit. Ainsi, par exemple, au lieu de placer le saturateur en vapeur d'eau à l'entrée de la pompe, on le met à la sortie : le débit d'air tombe de l'ordre de 30 pour 100, la résistance totale du circuit restant égale dans les deux cas.

Si le régime de la pompe à membrane change, le régime des pressions dans le circuit est modifié, et par conséquent, le volume du gaz du circuit l'est aussi ; on élimine cette cause d'erreur en alimentant la pompe par une tension stabilisée.

1.1.3.5. Le débit-mètre.

Une connaissance exacte de la valeur absolue du débit n'est pas indispensable à la mesure de la consommation d'oxygène. Le rôle du débit-mètre est celui d'un instrument de contrôle du débit d'air à travers la cage à métabolisme. On évalue le débit d'air d'après la différence de pression créée par le courant d'air aux deux extrémités d'un tube qui offre une résistance constante. Cette différence de pression est directement proportionnelle au débit.

Le débit-mètre se compose d'un manomètre, dont les deux branches sont reliées à un tube capillaire de faible résistance. Les deux branches du manomètre sont dissymétriques : une des branches est capillaire et inclinée de 45 degrés. De cette façon, on peut maintenir la résistance propre du débit-mètre à une valeur faible, tout en permettant encore une bonne appréciation du débit. Nous avons utilisé du kérosène coloré au rouge écarlate comme liquide manométrique. Un déplacement d'un millimètre de la colonne de liquide dans le capillaire correspond à un débit de 10 litres/ heure.

1.1.3.6. L'étuve.

L'ensemble des éléments du circuit qui contiennent de l'air est placé à température constante. Au lieu d'immerger la cage à métabolisme, les absorbeurs de gaz carbonique, le saturateur en vapeur d'eau, la pompe et le débit-mètre dans un bain d'eau thermostaté, nous les avons mis dans une étuve dont la température est réglée à un dixième de degré près. Le fait que la cage à métabolisme ne se trouve plus dans de l'eau, mais à l'air, a rendu possible la construction de l'actographe qui sera décrit plus loin.

La régulation de la température d'une étuve au dixième de degré, quel que soit son niveau thermique, exige que l'étuve soit elle-même soustraite

à l'influence des fluctuations de la température du laboratoire.

Pour y parvenir, nous avons crée un gradient thermique décroissant entre l'étuve proprement dite et une deuxième enceinte qui entoure la première. L'existence de ce gradient thermique décroissant assure l'écoulement régulier de la chaleur vers l'extérieur, indépendamment de la température du laboratoire.

Le dispositif de régulation de la température comporte un système chauffant et un système réfrigérateur. Le chauffage électrique, commandé par un thermomètre contacteur gradué au dixième de degré, se trouve dans l'enceinte centrale. Un ventilateur assure un brassage continu de l'air. L'enceinte extérieure qui entoure la première contient le système de réfrigération actionné par un compresseur qui, lui, est sous le contrôle d'un autre thermomètre contacteur. Les deux thermomètres contacteurs sont réglés de façon qu'il y ait un gradient thermique décroissant constant de 2° C entre les enceintes centrale et enveloppante.

1.1.3.7. Le circuit de remplissage et de mesure.

1.1.3.7.1. Le spiromètre.

1.1.3.7.1.1. Description.

Le spiromètre est constitué par une cloche cylindrique, interchangeable. En effet, suivant l'espèce animale étudiée (') et selon la durée de mesure choisie, le volume utile de la cloche ne peut être le même. Pour le rat, en vue des mesures de trois minutes, la cloche a une longueur de 8,5 cm et un diamètre de 3,5 cm, avec un volume utile de 40 ml. Cette cloche est suspendue au fléau d'une balance de précision et son contre-poids fait office de dispositif amortisseur des vibrations de la pompe à membrane.
Celui-ci comporte une tige munie d'un disque qui plonge dans un liquide. La cloche en aluminium est lestée par un mince anneau de plomb fixé à sa base et plonge dans de l'huile de paraffine, de telle façon que l'anneau reste toujours immergé. L'emploi de l'huile de paraffine supprime l'évaporation, diminue l'influence de la poussée d'Archimède sur la cloche et élimine les effets de la tension superficielle de l'eau sur la paroi.
(') Nous utilisons l'appareil de mesure de la consommation d'oxygène pour déterminer les échanges respiratoires de tortues et de groupes de 20 à 100 abeilles.

Une aiguille mobile qui permet de repérer la position du fléau porte à son extrémité deux petits disques d'argent qui font contact, selon la position de l'aiguille, avec deux butées limitant de part et d'autre la course de l'aiguille. Le contact des butées avec les disques d'argent de l'aiguille du spiromètre sert à commander les vannes.

Le spiromètre communique avec le circuit à l'entrée de la cage à métabolisme, en s'insérant sur un dispositif comportant un système de deux résistances à écoulement d'air réglable et un capillaire. Ce dispositif élimine les vibrations rapides de la pompe à membrane, qui faussent le volume utile du spiromètre, mais laisse passer les variations de pression lentes dues à la disparition de l'oxygène.

Le spiromètre se trouve en dehors de l'étuve pour nous permettre d'accéder facilement au cylindre enregistreur.
La température du laboratoire est réglée à + 1°C. Ces variations lentes de température, dont la durée est de l'ordre de quelques heures, ne produisent qu'une faible variation du volume utile du spiromètre (au maximum ± 0,14 ml). Les fluctuations de volume pendant la durée d'une mesure sont négligeables par rapport au volume d'oxygène consommé en trois minutes par le rat.

1.1.3.7.1.2. Fonctionnement.

Le spiromètre ne fonctionne pas comme appareil de zéro (KAYSER, 1940), mais sert à mesurer le volume d'oxygène consommé. Il permet un enregistrement direct de la course de la cloche sur cylindre enfumé.

Une branche du fléau (voir fig. 1) est prolongée par une tige métallique creuse de 30 cm de long. A son extrémité, cette tige porte une plume inscriptrice, orientée perpendiculairement à la surface du cylindre inscripteur, de telle façon que l'enregistrement du déplacement de la cloche du spiromètre soit linéaire et non curviligne. L'axe du cylindre doit toujours être à la même distance du couteau central de la balance. La relation entre la longueur du trait inscrit et la variation de volume du spiromètre correspondante est pratiquement linéaire, vu la distance entre le couteau central et la plume inscriptrice. Un déplacement de 0,1 cm de la plume correspond à un volume de 0,33 ml.

Mais l'enregistrement sur cylindre enfumé présente les inconvénients suivants :

- les changements de cylindre, nécessaires si la durée de l'expérience

est longue, entraînent des interruptions du tracé de la consommation d'oxygène.

- lors des changements de cylindre, un geste malheureux suffit pour effacer les tracés obtenus.

Nous avons éliminé ces inconvénients en doublant l'enregistrement direct de la consommation d'oxygène par l'enregistrement électrique sur un polygraphe Chauvin Arnoux du même type que celui que nous utilisons pour enregistrer l'activité et la température centrale.

Le déplacement de la cloche du spiromètre est transformé en une variation de potentiel électrique à l'aide d'un potentiomètre liquide. On enregistre la variation de tension.

Le potentiomètre est constitué par le dispositif d'amortissement du spiromètre déjà décrit ; le disque de l'amortisseur se déplace entre deux disques de cuivre dans un liquide conducteur de courant, il forme le "point-milieu" du potentiomètre liquide. Pour obtenir la solution conductrice, on dilue une solution mère qui contient 50 ml de SO_4H_2 pur et 50 g de SO_4Cu cristallisé dans 250 ml d'eau distillée. On arrête la dilution de cette solution mère quand la résistance électrique du potentiomètre a atteint une vingtaine d'ohms.

Pour empêcher toute évaporation de l'eau, et partant toute modification de la résistance du potentiomètre, la solution est recouverte d'une épaisse couche (3 cm) d'huile de paraffine. La surface de contact de cette huile avec la paroi du récipient qui la contient est siliconée pour éviter que le liquide ne s'infiltre par capillarité entre l'huile et la paroi. Enfin, l'ensemble est fermé à l'aide d'un bouchon de liège percé d'un trou et enfoncé jusqu'au niveau de l'huile de paraffine.

Le potentiomètre est alimenté par une tension alternative stabilisée d'une valeur efficace de 6 V. Le courant alternatif supprime toute polarisation des électrodes, à condition que le transformateur stabilisateur de tension fournisse une tension alternative dont les demi-périodes sont rigoureusement symétriques. Une dissymétrie, même légère, de ces dernières entraîne la polarisation d'une des électrodes et fait ainsi apparaître une force contre-électromotrice qui modifie sensiblement la courbe d'étalonnage du spiromètre.

Une variation de la tension de sortie de 4 V correspond à une course totale de la cloche du spiromètre. L'énergie électrique dissipée par l'effet Joule (1,8 Watts) ne donne pas lieu à un échauffement notable de la solution, dont la résistivité reste ainsi constante.

Le courant de sortie, prélevé entre le "point-milieu" du potentiomètre et une de ses extrémités, est redressé et enregistré par un polygraphe de Chauvin Arnoux qui fonctionne pratiquement comme voltmètre.

Ce potentiomètre s'est montré très stable au cours du temps et permet de reproduire les étalonnages du spiromètre, ce qui n'était pas le cas en utilisant une solution pure de SO_4Cu.

Ce dispositif potentiométrique permet de régler le déplacement de la plume inscriptrice pour une variation de volume donnée du spiromètre. Il suffit pour ce faire de varier la tension d'alimentation du potentiomètre. Dans les conditions habituelles, un volume de 1 ml correspond à un déplacement de la plume du Chauvin Arnoux de 0,3 cm.

1.1.3.7.1.3. Etalonnage du spiromètre.

Le spiromètre sert comme appareil de mesure des volumes d'oxygène consommé, son étalonnage est donc essentiel. L'étalonnage se fait de la façon suivante : le spiromètre est rempli par le jeu normal des vannes, puis on prélève dans le circuit à l'aide d'une burette graduée au 1/10e de ml, des volumes d'air déterminés. Les déplacements des plumes inscriptrices (celle du cylindre enfumé et celle du voltmètre) sont portés en graphiques en fonction des volumes prélevés.

1.1.3.7.2. Les vannes.

Nous avons utilisé des vannes électromagnétiques telles qu'on les trouve couramment dans le commerce sous la désignation "Electrovanne Skinner".

1.1.3.7.3. Le réservoir d'oxygène.

L'oxygène doit se trouver à une pression constante, juste suffisante pour provoquer le déplacement de la cloche du spiromètre jusqu'à son remplissage complet. C'est pourquoi nous avons utilisé un sac en polyvinyl peu élastique, d'une capacité d'environ 30 litres. Un poids qui repose sur ce sac crée une légère surpression de 2 à 3 mm de kérosène (environ 0,2 mmHg) par rapport à la pression atmosphérique. Un capillaire intercalé dans le tuyau relie le réservoir d'oxygène au spiromètre et régularise le débit de l'ordre de 1 ml/ sec. L'oxygène du réservoir est saturé en vapeur d'eau.

1.1.4. Les circuits électroniques de commande des vannes.

Les circuits électroniques assurent le remplissage automatique du spiromètre à des intervalles réguliers. Au moment précis du début du remplissage, une impulsion électrique excite le relais qui ferme la vanne V_1 et ouvre la vanne V_2 : cette dernière laisse passer l'oxygène du réservoir vers le spiromètre. Pendant toute la durée du remplissage (une dizaine de secondes), les vannes doivent être maintenues dans leur position respective. La cloche du spiromètre arrivée en fin de course établit un nouveau contact ; l'impulsion électrique qui en résulte met fin à l'excitation du relais et les vannes reprennent leur position initiale, c'est-à-dire, V_1 ouverte et V_2 fermée.

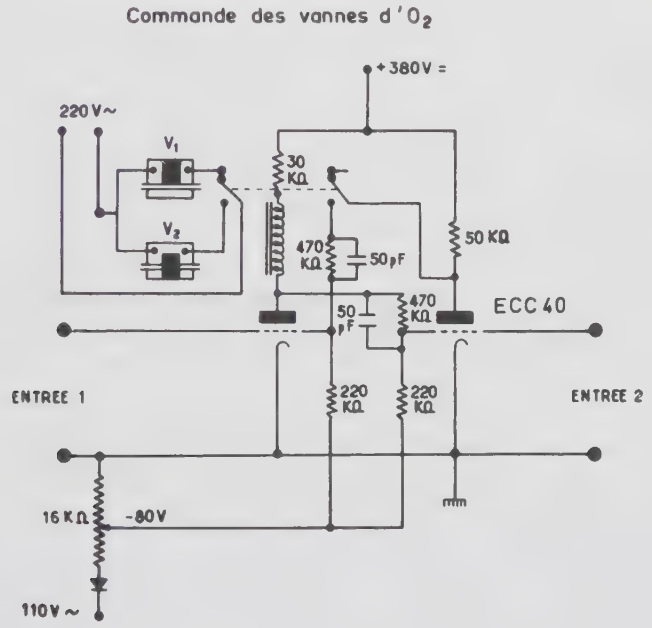


Figure 2.

Circuit de commande des vannes d'oxygène.

La figure 2 montre le schéma du circuit électronique, dont le principe de base est celui du multivibrateur bistable (FARLEY, 1959). La bobine du relais est insérée dans le circuit de l'anode de la première triode. Ce relais porte deux contacts doubles : l'un commande les deux vannes, l'autre est placé dans le circuit de réaction qui reporte une fraction de la tension anodique du deuxième tube sur la grille du premier. Quand le relais est au repos, ce circuit de réaction est interrompu. De ce fait, la grille est donc bloquée et seule une impulsion suffisante pour amener le potentiel de la grille au-delà de sa tension de blocage rend cette lampe conductrice et excite le relais. Cette disposition évite que les

vannes soient commandées par des impulsions parasites ou par des variations brusques du secteur.

Quand le relais est attiré, l'ensemble du circuit est maintenu dans cet état, c'est-à-dire, la première lampe reste conductrice, jusqu'à ce qu'une nouvelle impulsion parvienne sur la grille de la seconde lampe, la rende conductrice et bloque la première lampe par le jeu de report des tensions anodiques sur les grilles.

La commande électronique des vannes est indispensable pour assurer une réponse instantanée et sûre, elle évite les étincelles qui risquent d'user les contacts du spiromètre.

La première impulsion qui commande le remplissage du spiromètre est produite par un minirupteur, qui est lui-même actionné toutes les trois minutes par un moteur synchrone.

1.1.5. Dispositif de secours.

Le ravitaillement en oxygène de l'animal dépend entièrement des injections automatiques d'oxygène, aussi avons-nous prévu un dispositif de secours qui assure la survie de l'animal en cas de panne des circuits électroniques.

Le principe du dispositif de secours est à la base de certaines méthodes de mesure de la consommation d'oxygène (RICHARDS et COLLISON, 1928 ; BRAMANTE, 1959). La cage à métabolisme est reliée à un second réservoir d'oxygène par l'intermédiaire d'un flacon laveur qui, normalement, ne laisse pas passer d'oxygène. Dès que la dépresssion dans la cage à métabolisme atteint une certaine valeur, le flacon laveur n'oppose plus de résistance au passage de l'oxygène qui entre alors dans la cage à métabolisme.

Un deuxième dispositif de secours est destiné à faire face à une consommation exceptionnellement accrue. Dès que le spiromètre est complètement vide, il établit un contact avec la butée qui commande le remplissage de la cloche du spiromètre.

1.1.6. Etude critique de la méthode.

Nous distinguerons les erreurs qui découlent du principe même du circuit fermé et celles qui risquent d'être introduites par les améliorations techniques

que nous avons apportées.

1.1.6.1. Causes d'erreur liées au principe du circuit fermé.

La mesure de l'oxygène consommé étant volumétrique, toute autre variation de volume du circuit fausse cette mesure. D'autres variations de volume peuvent provenir d'un manque d'étanchéité, d'une variation de la température du circuit, d'une fluctuation de la pression atmosphérique pendant les mesures ou des gaz produits par l'animal. Nous allons envisager séparément chacune de ces causes d'erreur.

1.1.6.1.1. Problème d'étanchéité.

Pratiquement, tout le volume gazeux du circuit est en dépression par rapport à la pression atmosphérique. La moindre fuite dans le montage se manifeste par une aspiration d'air ambiant à l'intérieur du circuit de mesure et provoque une augmentation de volume du spiromètre. On décèle la présence d'une fuite en faisant fonctionner le montage sans animal. Le volume du spiromètre reste constant s'il n'y a pas de fuite ; nous procédons à cette vérification avant chaque expérience.

1.1.6.1.2. Variation de la température du circuit pendant les mesures.

Le volume d'air de l'appareil est de 1.500 ml. Ce volume soumis à une variation thermique de 1° C varie de 5,5 ml. Une telle variation de volume diminue ou augmente le volume d'oxygène mesuré suivant l'augmentation ou la diminution de la température. Un tel volume devient très important par rapport au volume d'oxygène consommé par un rat en trois minutes (15 ml). Pour supprimer cette cause d'erreur, nous avons placé les éléments de l'appareil renfermant les volumes gazeux dans une enceinte dont la température est maintenue à un niveau constant avec une précision de 0,1 °C. A une variation de température de 0,1 °C correspond une variation de volume du circuit de 0,55 ml. En fait, les fluctuations de volume enregistrées pendant des expériences sans rat sont de l'ordre de 0,1 à 0,2 ml. La différence observée est due à l'inertie thermique de l'appareil qui amortit les fluctuations thermiques à l'intérieur du circuit. L'erreur due aux fluctuations thermiques est de l'ordre de 1,3 pour 100 et par conséquent négligeable.

1.1.6.1.3. La pression atmosphérique.

Une variation de la pression atmosphérique de 1 mm Hg entraîne une fluctuation de 2 ml du volume de l'appareil (1.500ml). Mais l'observation courante de la pression atmosphérique a montré qu'elle varie rarement de plus de 1 mmHg par heure. Si nous admettons une vitesse de variation de la pression atmosphérique de 1 mmHg par heure, le calcul montre qu'à une telle vitesse de variation de la pression correspond une variation de volume du circuit de 0,1 ml en trois minutes. L'erreur relative est inférieure à 1 pour 100, nous la négligeons aussi.

1.1.6.1.4. Les gaz produits par l'animal.

1.1.6.1.4.1. Théorie.

Une source d'erreur importante vient du fait que les gaz rejetés par l'animal, le gaz carbonique et la vapeur d'eau, ne sont pas fixés au lieu même de leur production. Ces gaz, rejetés dans la cage à métabolisme, s'y accumulent et s'y diluent avant d'être transportés vers les absorbeurs qui les fixent complètement. La concentration de ces gaz dans la cage est indépendante de son volume, mais dépend directement du débit d'air :

$$c = \frac{p}{\dot{V}}$$

(c = concentration, p = vitesse de production du gaz, $\dot{V}$ = débit d'air).
La quantité de gaz accumulée et retenue dépend du volume de la cage.

$$q_{CO_2} = c \cdot V$$

(q_{CO_2} = quantité de gaz retenue dans la cage, c = concentration de ces gaz, V = volume de la cage).

Pour un régime d'équilibre donné, caractérisé par une production de gaz constante, la concentration des gaz rejetés par l'animal est :

$$c_1 = \frac{p}{\dot{V}}$$

Si la production de gaz varie (p_2), un nouvel équilibre s'établit pour une concentration

$$c_2 = \frac{p_2}{\mathring{V}}$$

Cette variation de concentration des gaz produits entraîne une variation du volume de gaz accumulé dans la cage à métabolisme

$$\Delta_v = (c_2 - c_1)\, V$$

(V = volume de la cage).

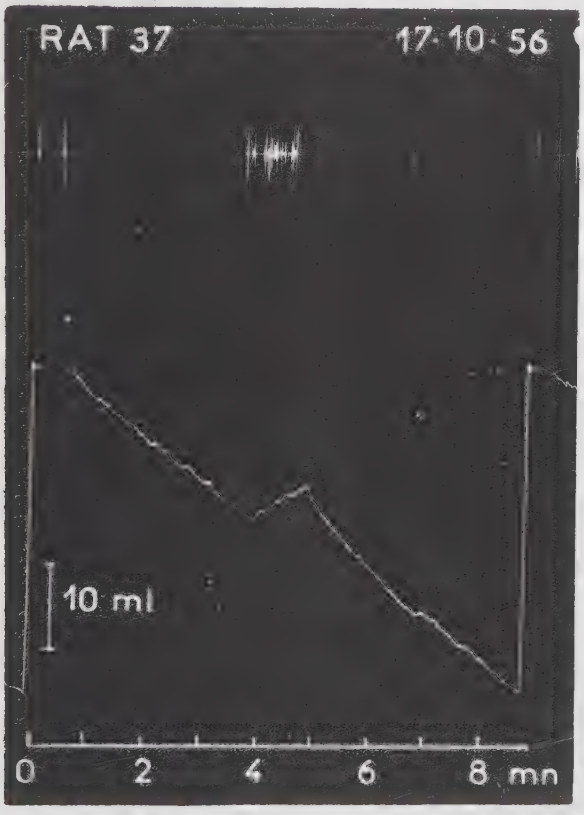


Figure 3.

Pour bien mettre en évidence ce phénomène, nous avons enregistré simultanément la diminution de volume du spiromètre et l'activité motrice du rat, à une grande vitesse de déroulement du cylindre enfumé. La figure 3 reproduit un tel enregistrement. On reconnaît en haut le tracé actographique et en bas l'inscription du volume spirométrique.

Pendant les phases de repos, la cloche du spiromètre descend régulièrement. Au contraire, la phase d'activité motrice est accompagnée d'une augmen-

tation du volume du spiromètre : l'accumulation des gaz rejetés (H_2O et CO_2) qui se fait dans la cage à métabolisme, est telle que non seulement elle masque complètement la consommation d'oxygène, mais fait encore apparaître une véritable dette d'oxygène.

Nous avons calculé l'ordre de grandeur du volume des gaz retenus (H_2O et CO_2) : au repos, le rat No 30 a consommé 4,5 ml d'oxygène par minute et a rejeté le même volume de CO_2 et 6,7 ml de vapeur d'eau ; l'animal avait reçu des glucides avant l'expérience, on peut donc admettre que le Q.R. est égal à 1. Pendant une phase d'activité moyenne, cet animal consomme 5,5 ml d'oxygène, rejette un volume identique de CO_2 et 13,2 ml de vapeur d'eau en une minute. Dans un circuit de BENEDICT classique (KAYSER, 1940), comportant une cage à métabolisme de 5.500 ml ventilée par un courant d'air dont le débit est de 1 l/min, le calcul montre que 5,5 ml de CO_2 et 38,6 ml de vapeur d'eau s'accumulent dans la cage si la consommation d'oxygène varie de la même façon que dans l'exemple cité plus haut. Au total, 44,1 ml de gaz sont accumulés dont les 9/10 représentent de la vapeur d'eau. Cette accumulation est incompatible avec des mesures de courte durée.

1.1.6.1.4.2. Diminution de l'accumulation des gaz.

Nous avons diminué considérablement l'importance de cette source d'erreur dans le montage que nous avons réalisé. En effet, le volume de gaz accumulé;

$$v = \frac{V}{\dot{V}} \quad (p_2 - p_1)$$

v = volume de gaz accumulé ;
V = volume de la cage à métabolisme ;
$\dot{V}$ = débit de l'air ;
p_1 et p_2 = vitesse de production des gaz ;
peut être réduit en diminuant le rapport $\frac{V}{\dot{V}}$.

En pratique, il faut augmenter le débit d'air et diminuer le volume de la cage à métabolisme. Dans nos conditions expérimentales, comportant une cage à métabolisme de 1. 131 ml et un débit de 5 l/min, l'accumulation de CO_2 n'est plus que de 0,2 ml, celle de la vapeur d'eau 1,4 ml, soit au total de 1,6 ml.

Ce facteur ne joue que pour les changements de régime de la consommation d'oxygène et devient donc particulièrement important dans nos recherches sur la relation entre l'activité de l'animal et sa consommation d'oxygène.
CHRISTENSEN (1947) a signalé le rôle du gaz carbonique. Mais nos expériences montrent lerôle beaucoup plus important de la vapeur d'eau.

L'enregistrement continu de l'émission de la vapeur d'eau du rat, à l'aide d'un psychromètre constitué par un couple thermoélectrique Cu-Constantan, confirme que c'est bien la vapeur d'eau qui est responsable de ces variations et montre que toutes les phases d'activité sont accompagnées d'une augmentation de l'émission de vapeur d'eau (Fig. 45). Nous supprimons l'influence des variations du degré hygrométrique, en saturant l'air de la cage à métabolisme.

L'utilisation d'un débit de 5 l/min ne modifie guère les conditions de mesure du métabolisme de base. Le calcul de la vitesse de déplacement d'une tranche d'air dans la cage à métabolisme, compte tenu de la section de la cage, montre que cette vitesse est de 40 m/h.

1.1.6.1.4.3. Le retard instrumental.

Le passage d'un état d'équilibre à un autre ne se fait pas instantanément, il en résulte que les indications du spiromètre sont en retard sur les variations effectives de la consommation d'oxygène de l'animal.

Pour déterminer expérimentalement ce retard instrumental, nous avons enregistré la variation de volume du spiromètre qui fait suite à une injection rapide d'un volume connu de gaz carbonique dans la cage à métabolisme, le circuit fonctionnant sans rat. La figure 4 montre les différentes courbes inscrites qui correspondent à des débits de 5 l/min, 1,33 l/min et 0,83 l/min. A titre d'indication, nous avons figuré la durée de mesure de trois minutes. Une inspection du graphique montre que seuls les débits à partir de 5 l/min (D = 300 l/h) permettent d'obtenir une vitesse d'absorption du CO_2 compatible avec des durées de mesure de trois minutes. Pour un débit de 0,83 l/min (D = 50 l/h), on constate que la fixation ne suit pas immédiatement l'injection du CO_2, mais n'a lieu qu'après un délai qui correspond au temps de transport du CO_2 vers les absorbeurs ; au bout de la durée de trois minutes, il n'y a que 66 pour 100 du volume de CO_2 qui soit fixé.

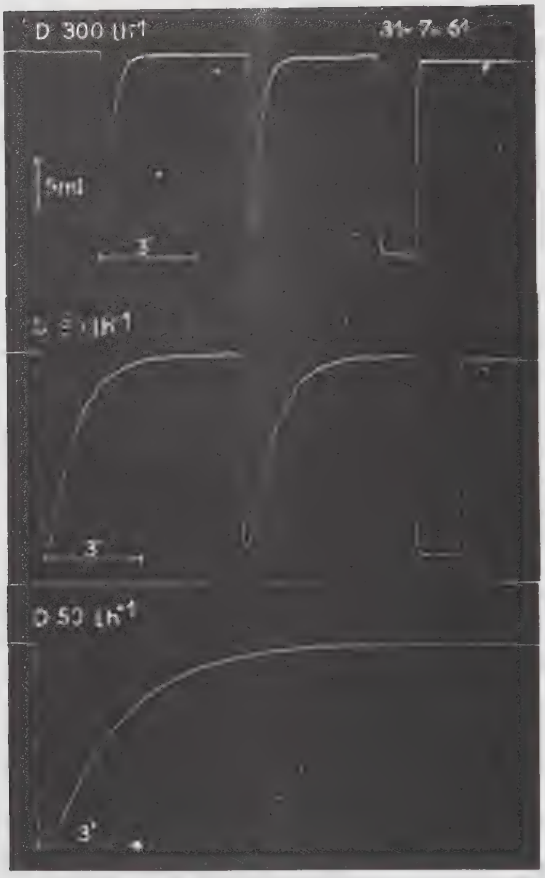


Figure 4.

Nous avons fait une étude théorique élémentaire de la vitesse de fixation du gaz carbonique en supposant réalisées les conditions suivantes :

1. Le volume de CO_2 injecté se mélange instantanément et uniformément à l'air de la cage à métabolisme.

2. Tout le gaz carbonique disparu de la cage à métabolisme est fixé dès sa sortie, cela revient à dire que le temps de transport du CO_2 vers les absorbeurs est négligeable.

Soient :

x_o le volume de CO_2 injecté dans la cage à métabolisme à l'instant t_o ;

x le volume de CO_2 qui reste dans la cage au temps t ;

$\mathring{V}$ le débit d'air à travers la cage à métabolisme ;

V le volume de la cage à métabolisme.

Au temps t, une variation instantanée de volume de CO_2 qui reste encore dans la cage est égale à :

(1) $$\frac{-dx}{dt} = \frac{\dot{V}}{V} x$$

(2) $$\frac{dx}{x} = -\frac{\dot{V}}{V} dt$$

(3) $$Lnx = -\frac{\dot{V}}{V} t + C$$

Signification de la constante d'intégration C :

(4) à l'instant $t = 0$ $\qquad Lnx = Lnx_o = C$

En tenant compte des relations (3) et (4), on peut écrire :

(5) $$t = \frac{V}{\dot{V}} Ln \frac{x_o}{x}$$

Supposons l'équilibre réalisé si 99 pour 100 du CO_2 sont fixés, on peut écrire alors :

(6) $$t = 4,6 \frac{V}{\dot{V}}$$

Les retards instrumentaux calculés à l'aide de cette formule, équivalente à celle de CHRISTENSEN (1947), sont en bon accord avec ceux déterminés expérimentalement : pour un débit de 5 l/min, on calcule un retard de 60 secondes, alors que le retard instrumental déterminé expérimentalement est de 62 secondes. Pour les débits plus faibles (0,83 l/min), cette formule ne s'applique plus, car le temps de transport du CO_2 vers les absorbeurs n'est plus négligeable (Fig 4.)

1.1.6.1.4.4. Erreur due à la pompe.

Une autre source d'erreur est liée à la pompe à membrane dont le fonctionnement irrégulier peut créer des variations de volume du circuit de mesure. Pour éliminer cette cause d'erreur, la pompe est alimentée à l'aide d'un secteur stabilisé à 5 pour 100.

1.1.6.2. Causes d'erreur liées aux modifications techniques.

1.1.6.2.1. Erreur due au remplissage du spiromètre.

Le remplissage automatique du spiromètre est, parmi les modifications que nous avons introduites, celle qui risque de donner lieu à des erreurs.

Pour obtenir une mesure précise du volume d'oxygène consommé, il importe de pouvoir reproduire avec beaucoup de précision le contact qui correspond à la position qu'occupe le spiromètre après remplissage. L'expérience montre que ce contact se produit chaque fois au moment où le spiromètre a atteint un certain volume utile, toujours le même. Les fluctuations du volume sont inférieures à 0,1 ml.

Au début du remplissage, mais seulement pendant une fraction de seconde, les vannes V_1 et V_2 sont ouvertes simultanément, ce qui pourrait permettre à l'oxygène du réservoir de pénétrer directement dans le circuit sans être mesuré dans le spiromètre. Cette cause d'erreur disparaît si on diminue le plus possible la pression de l'oxygène dans le réservoir et si l'on augmente la résistance d'entrée du circuit par un fin capillaire.

1.1.6.2.2. Etalonnage du spiromètre.

La précision de la mesure de l'oxygène dépend de la précision et de la fidélité de l'étalonnage du spiromètre.

1.1.6.2.2.1. Précision de l'étalonnage.

Une variation de volume de 1 ml provoque un déplacement de 3 mm de la plume inscriptrice du Chauvin-Arnoux et de la plume qui inscrit directement le volume sur un cylindre enfumé. L'appréciation d'un volume de 0,3 ml est donc tout à fait aisée.

1.1.6.2.2.2. Fidélité de l'étalonnage.

La courbe d'étalonnage du spiromètre, construite à partir des volumes inscrits sur le cylindre enfumé, est reproductible à condition de maintenir constan-

te la distance entre le couteau central de la balance et l'axe du cylindre. La courbe d'étalonnage électrique du spiromètre est soumise à l'influence de nombreux facteurs : le potentiomètre liquide, le redresseur, la tension d'alimentation, la température ambiante, le frottement de la plume inscriptrice, etc... Chacun de ces facteurs a été étudié et les causes d'instabilité ont été supprimées. Une étude systématique qui porte sur 14 étalonnages effectués durant un mois, montre que la pente de la courbe d'étalonnage présente un écart maximum de 2 pour 100 (1 ml correspond à un déplacement de 3 $\pm$ 0,06 mm).

1.1.6.2.3. Mesure du temps.

La durée des mesures de la consommation d'oxygène est déterminée à l'aide d'un moteur synchrone. Pour éliminer l'influence des fluctuations de la fréquence du secteur sur la vitesse de rotation du moteur, ce dernier est alimenté par un générateur de tension alternative dont la fréquence est stabilisée.

1.1.6.2.4. Erreur absolue maximum.

L'étude séparée des différentes causes d'erreur permet de connaître l'erreur maximum que chacune peut entraîner, mais ne nous renseigne pas sur l'erreur moyenne, celle qui se produit réellement, car les différentes erreurs peuvent se combiner de toutes les façons. Soulignons encore que les expériences, qui ont permis de fixer la limite supérieure de chacune de ces erreurs, sont souvent assez délicates et faites dans des conditions qui ne sont pas exactement celles des mesures automatiques.

Reste aussi le problème de l'importance de ces erreurs vis-à-vis de la variabilité biologique de la consommation d'oxygène. Pour réduire la variabilité biologique, nous avons eu recours à l'anesthésie à l'éthyl-uréthane d'un rat placé dans les conditions du métabolisme de base. Dans ce cas, la variance totale de la consommation d'oxygène mesurée tend vers la variance d'origine instrumentale, car la variance d'origine physiologique devient négligeable.

La figure 5 reproduit l'enregistrement de la consommation d'oxygène et de l'activité d'un rat anesthésié à l'éthyl-uréthane (dose : 0,8 g par kg de rat).

La hauteur des traits verticaux est proportionnelle aux volumes d'oxygène consommé en trois minutes. Au-dessous de ce tracé sont inscrits les mouve-

ments de l'animal pendant l'expérience. Le tracé rend compte de la parfaite régularité des volumes enregistrés pendant les phases de repos du rat.

Figure 5.

Enregistrement de la consommation d'oxygène et de l'activité motrice d'un rat anesthésié.

Si nous considérons les phases de repos qui surviennent respectivement vers 15°°, 16°° et 17°° heures, l'écart entre la valeur la plus élevée et la valeur la plus faible est de 0,4 ml. Cette différence de volume, rapportée au volume d'oxygène consommé en trois minutes (14,4 ml), représente une erreur de l'ordre de 3 pour 100.

L'étude des causes d'erreurs montre que l'appareil permet de mesurer la consommation d'oxygène de repos du rat normal avec une précision de 3 pour 100, la durée d'une mesure étant de 3 minutes. Cette erreur globale, estimée directement, est inférieure à celle que l'on calcule en additionnant toutes les erreurs élémentaires et qui est de 5 pour 100.

1.1.7. Préparation de l'expérience.

Avant chaque expérience, les absorbeurs de gaz carbonique et la solution diluée d'acide sulfurique sont renouvelés. L'ensemble du circuit est placé

dans l'enceinte thermique au moins 6 heures avant le début des mesures pour que l'équilibre thermique de tous les éléments puisse s'établir. Cet équilibre atteint, on vérifie l'étanchéité du montage en le laissant fonctionner sans animal.

Nous vérifions l'étalonnage du spiromètre en déterminant quelques points de la courbe.

Le réservoir d'oxygène est rempli avec de l'oxygène pur. Il est important de s'assurer de la pureté de l'oxygène. En effet, si l'oxygène qui remplace celui consommé par le rat n'est pas pur, on introduit à chaque mesure un certain volume d'azote qui, en s'accumulant dans le circuit de mesure, y fait diminuer la pression partielle de l'oxygène. Ce phénomène est d'autant plus important que la durée des expériences est plus longue. Pour rendre négligeable une faible diminution de la pression partielle de l'oxygène qui est inévitable, nous enrichissons l'air du circuit de mesure, jusqu'à ce que soit réalisée une concentration en oxygène de 50 pour 100.

Après avoir introduit l'animal dans la cage à métabolisme, nous vérifions l'étanchéité de celle-ci en la soumettant à une surpression de 20 cm H_2O. Cette pression doit rester constante.

Au cours de l'expérience, nous contrôlons la température du spiromètre et la pression atmosphérique pour pouvoir ramener les volumes mesurés à 0°C et 760 mmHg.

1.1.8. Conclusion.

Le montage décrit, en service depuis plusieurs années déjà, totalise plus de 5. 000 heures de fonctionnement, au cours desquelles il s'est montré robuste et parfaitement adapté aux expériences de longues durées. La précision des mesures de trois minutes, faites en période de régime, est de l'ordre de 3 pour 100. Pendant les phases de variations rapides de la consommation d'oxygène, la précision est moindre (5 pour 100).

1.2. Enregistrement de l'activité motrice du rat.

1.2.1. Introduction.

L'étude de la relation entre l'activité musculaire et la consommation d'oxygène exige que les mesures de ces variables soient simultanées. Aussi la me-

sure de l'une des variables ne doit-elle pas perturber celle de l'autre. Parmi les nombreux dispositifs actographiques décrits dans la littérature (ASCHOFF, 1962), aucun ne nous semblait compatible avec les conditions de mesure de la consommation d'oxygène. De plus, l'évaluation de l'activité doit être plus qu'une simple estimation en plus ou en moins des mouvements de l'animal, l'actographe doit permettre d'exprimer par un nombre arithmétique simple la quantité de mouvement effectuée par le rat.

1.2.2. Fonctionnement de l'actographe.

Pour la mise au point de l'actographe, il a fallu tenir compte des conditions techniques posées par la mesure de la consommation d'oxygène. En raison du faible volume de la cage à métabolisme, nous avons dû renoncer à loger l'actographe à l'intérieur de cette cage. Finalement, nous avons utilisé la cage à métabolisme elle-même pour détecter et transmettre les mouvements de l'animal.

Sous l'influence des mouvements de l'animal, la cage à métabolisme se met à osciller. Les amplitudes de ces oscillations sont intégrées par un totalisateur de FICK (von FREY, 1911) ; leur somme est enregistrée à intervalles réguliers par un dispositif électronique.

1.2.3. Description de l'actographe.

1.2.3.1. Le dispositif mécanique.

L'ensemble des éléments mécaniques est schématisé en haut de la figure 6. La cage à métabolisme cylindrique est solidaire d'une tige de 32 cm de long, fixée perpendiculairement à l'axe du cylindre. Cette disposition de la cage à métabolisme par rapport au levier évite de trop forts déplacements du centre de gravité de l'animal le long du levier, qui changeraient la position d'équilibre de la cage. L'ensemble de cette tige et de la cage fonctionne comme un levier du premier genre dont le point d'application est constitué par deux pivots sur lesquels la cage repose. La composante verticale des mouvements de l'animal agit sur le levier qui amplifie les déplacements. Une extrémité du levier transmet les mouvements au totalisateur. Un ressort de rappel et une capsule de MAREY fixés à l'autre extrémité du levier font revenir la cage à métabolisme à sa position d'équilibre. La capsule de MAREY permet en même temps l'enregistrement pneumatique de l'activité.

ENREGISTREMENT DE L'ACTIVITÉ ET DE LA TEMPÉRATURE CENTRALE

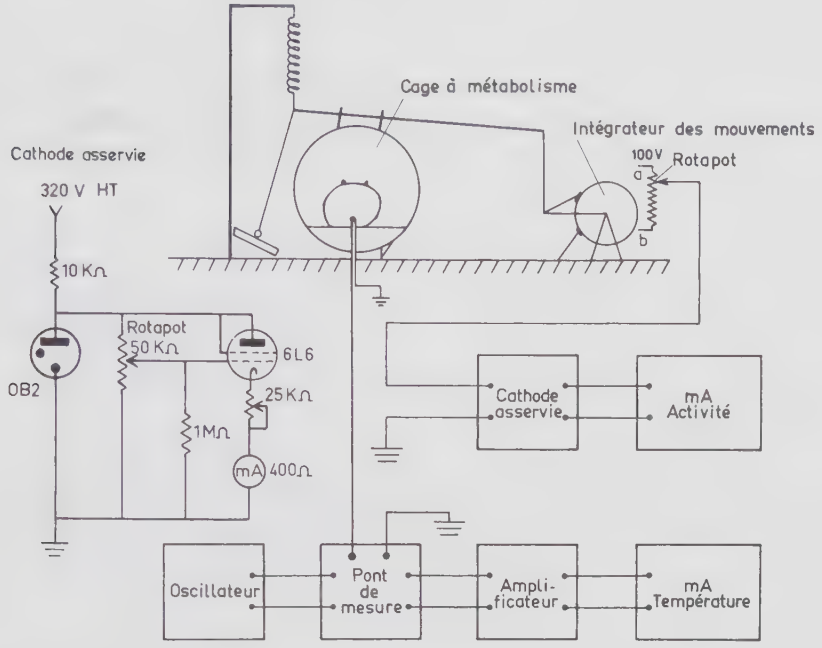


Figure 6.

Le totalisateur de FICK comporte une roue de 80 mm de diamètre et un système de deux leviers : l'un, long de 75 mm, prend appui sur l'axe de la roue ; il porte le second, de 30 mm de long, qui s'articule sur l'extrémité du premier et repose librement sur la jante de la roue. En soulevant le grand levier d'un certain angle, le petit levier fait tourner la roue du même angle par simple frottement. Enfin, un troisième levier de 40 mm de long, fixé au plancher et s'appuyant sur la roue, oppose une telle résistance au mouvement de retour de la roue que le frottement du second levier est insuffisant pour entraîner la roue avec lui.

La roue est en aluminium et porte un élastique sur la jante. Des petits blocs de liège, fixés respectivement sur le levier de blocage et le levier d'entraînement, assurent une bonne adhérence. Pour enregistrer la rotation de la roue, on la transforme en une grandeur électrique.

1.2.3.2. Le circuit électronique.

La rotation de la roue est convertie en une variation de potentiel. Le dispositif qui effectue cette conversion ne doit opposer que peu de résistance

à l'avancement de la roue. Un frottement trop fort risquerait de compromettre le bon fonctionnement du totalisateur.

Nous avons choisi un potentiomètre linéaire sans butée en fin de course ("rotapot"). L'axe de ce dernier porte la roue et les leviers de l'actographe. La rotation de la roue déplace le "point-milieu" du potentiomètre.

La figure 6 représente le schéma de cablage. Une tension continue d'environ 100 V est appliquée aux bornes du potentiomètre. La variation de tension du "point-milieu" est transmise à la grille d'une lampe (6L6) qui fonctionne selon le principe de la cathode asservie. Ce dispositif transforme linéairement la variation de tension en une variation de courant cathodique qui est enregistrée par un milliampèremètre enregistreur.

Une rotation complète de la roue correspond à une variation de courant d'environ 4,5 mA (0,5 à 5 mA). La relation entre les différentes positions de la roue et l'intensité du courant est linéaire. La haute tension est stabilisée par une lampe à gaz (0B2) qui élimine les fluctuations de la tension du secteur.

Nous posons l'activité qui correspond à une rotation complète de la roue de FICK égale à 100.

1.2.4. Conclusion.

L'actographe décrit permet de convertir les mouvements de l'animal en une grandeur électrique facile à enregistrer.

1.3. Enregistrement de la température centrale.

1.3.1. Introduction.

La mesure à intervalles réguliers de la température centrale avec un thermomètre à mercure présente de graves inconvénients. D'une part, la nécessité de sortir l'animal de la cage à métabolisme ne permet pas de connaître simultanément la consommation d'oxygène et la température centrale et limite la fréquence des déterminations. D'autre part, la manipulation de l'animal, nécessaire pour mettre le thermomètre en place, provoque une agitation de l'animal entraînant une hausse de sa température centrale, qui peut atteindre 0,5 °C. CHEVILLARD (1935), USINGER (1957) et HALLBERG (1959) ont également signa-

lé cette perturbation de la température centrale provoquée par la prise de température.

Seul un dispositif d'enregistrement assurant une mesure continue de la température centrale est à même de contourner ces difficultés, le détecteur de température étant maintenu en place dans le rectum pendant toute la durée de l'expérience.

1.3.2. Principe de la mesure.

Le schéma fonctionnel de la figure 6 montre les différents éléments de montage. La thermistance, maintenue dans le corps de l'animal à l'aide d'une sonde, est insérée dans un pont de Wheatstone, équilibré pour une température donnée. Un oscillateur alimente ce pont en courant alternatif. La tension de déséquilibre du pont, due à une variation de l'impédance de la thermistance, est enregistrée après amplification.

1.3.3. Description des différents éléments de l'appareil.

1.3.3.1. La sonde.

La fixation d'une sonde rectale chez un rat, libre de ses mouvements dans la limite imposée par la grandeur de la cage à métabolisme, présente certaines difficultés. En revanche, l'observation d'un rat, porteur d'une sonde flexible dont les fils de connexion sont fixés à la paroi d'une cage, montre que l'animal ne semble guère gêné par la présence de la sonde attachée à sa queue. Mais si par hasard il rencontre les fils de connexions au cours de ses mouvements d'exploration, il se met à les ronger et finit par les couper. Il est donc indispensable de protéger les fils de connexions contre les morsures de l'animal.

De plus, la sonde doit être absolument étanche sur toute sa longueur pour empêcher que l'urine, les sécrétions rectales ou les matières fécales ne faussent la valeur ohmique de la thermistance.

Pour ces raisons, nous avons mis au point une sonde qui se présente de la façon suivante : la thermistance est logée dans un tube cylindrique chromé, de 3 cm de long et de 0,35 cm de diamètre. Une des extrémités du tube est arrondie et fermée. L'autre extrémité laisse sortir les fils de connexions de la thermistance. Dans la partie de la sonde qui est introduite dans le rectum de l'animal, les fils de

connexions sont enrobés d'une couche de silicone, elle-même entourée par une gaine en plastique dont l'extrémité est fermée par le batonnet en verre qui renferme la thermistance. Un fin tuyau de caoutchouc de 20 cm de longueur est glissé sur la gaine en plastique, dont l'extrémité est fermée par le batonnet en verre qui renferme la thermistance. Un fin tuyau de caoutchouc de 20 cm de longueur est glissé sur la gaine en plastique et s'emboîte directement sur la capsule métallique. Ce tuyau protège l'ensemble des fils de connexions contre l'humidité.

Cette sonde, enfoncée de 7 cm dans le rectum de l'animal, s'est révélée parfaitement étanche pendant plusieurs centaines d'heures.

Un flexible chromé de 0,6 cm de diamètre recouvre la sonde de la paroi de la cage à métabolisme à l'anus de l'animal et la protège ainsi contre les morsures.

La sonde est attachée à la queue de l'animal de la façon suivante : on enfile une bague de 1 cm de diamètre sur la queue. Une petite tige de 1 cm, solidaire de la bague, parallèle à la queue et fixée dessus avec du sparadrap, maintient cette bague à la base de la queue. Un petit anneau est soudé sur la bague juste à la hauteur de l'anus. Le flexible est articulé dans l'anneau par deux colliers lui permettant de tourner librement. A ce niveau, la sonde sort du flexible pour entrer dans le rectum.

Un contrôle radiographique a permis de localiser la thermistance au niveau des dernières vertèbres lombaires (Fig.7).

La sonde rend la défécation difficile. Mais en donnant à l'animal un régime presque totalement assimilable (fromage, lard), les expériences peuvent être poursuivies pendant plusieurs jours.

Figure 7.

Radiographie d'un rat muni de la sonde de température.

1.3.3.2. Le pont de Wheatstone.

La thermistance, de type CS, fabriquée par la Compagnie Industrielle des Céramiques électroniques, se présente sous forme d'un bâtonnet en verre de 10 mm de long et de 2 mm de diamètre. Sa résistance est de 400 KOhms, à 25°C.

La thermistance est montée dans un pont de Wheatstone (fig. 8). Une résistance ajustable permet d'équilibrer ce pont pour différentes résistances de la thermistance. Les capacités de la thermistance et du cable coaxial, qui relie la thermistance à l'amplificateur, sont compensées à l'aide d'un condensateur variable (environ 300 pF). Le pont est alimenté par un courant sinusoïdal dont la fréquence est de 1.000 Hertz. L'intensité du courant (environ 10μA) qui circule dans la thermistance est telle que l'échauffement de cette dernière par l'effet Joule devient négligeable.

L'enroulement du secondaire du transformateur qui alimente le pont doit avoir une capacité négligeable par rapport à la masse (LE CHEVALLIER et

LELEU, 1956). C'est pourquoi nous avons intercalé un petit transformateur (T_2), construit selon les indications de LE CHEVALLIER et LELEU, entre le transformateur de sortie de l'oscillateur et le pont de Wheatstone.

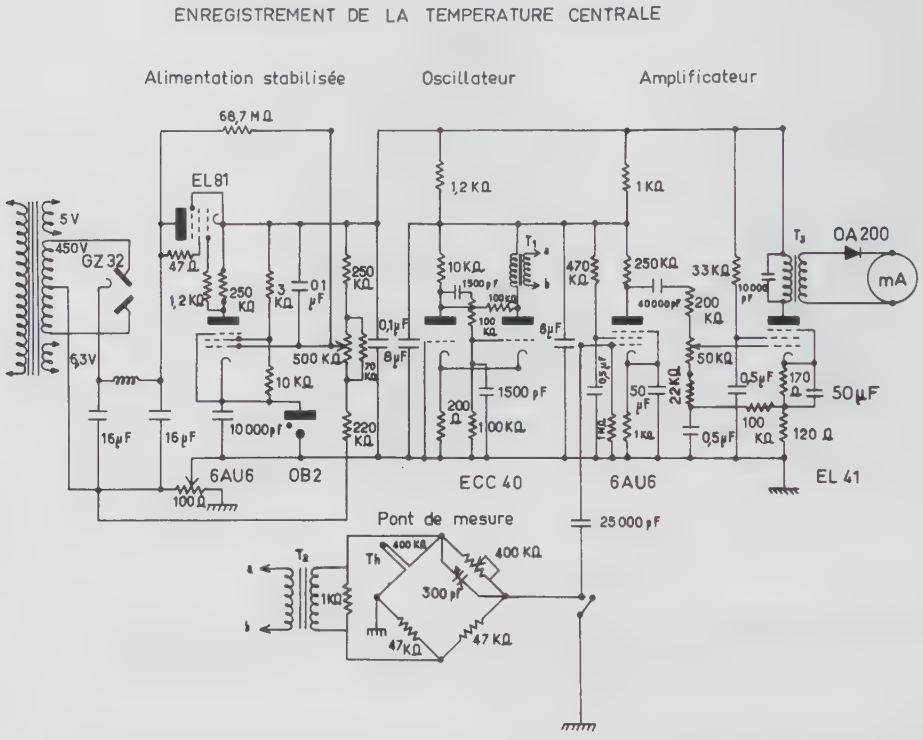


Figure 8.

Schéma de câblage de l'enregistreur de la température centrale.

1.3.3.3. L'Oscillateur.

Le pont est alimenté par un courant sinusoïdal dont l'amplitude et la fréquence sont constantes. Ce courant est fourni par un générateur de fréquence. Nous avons dû adopter cette solution, car la fréquence du secteur est trop instable et l'amplification d'une fréquence de 1.000 Hertz est moins délicate que celle d'une fréquence de 50 Hertz. L'oscillateur est un multivibrateur à couplage cathodique (FARLEY, 1959).

En première approximation, la fréquence des oscillations est dictée par la constante de temps du circuit, qui reporte la tension anodique du premier tube sur la grille de commande de la seconde triode.

La résistance cathodique détermine le degré de couplage et doit être parfaitement stable.

La résistance qui relie les anodes des deux lampes règle le taux de la contre-réaction. Elle doit être soigneusement ajustée pour augmenter la stabilité des oscillations. Son réglage convenable élimine les fréquences harmoniques et permet d'obtenir une onde sinusoïdale.

Dans le circuit de l'anode du deuxième tube est monté le transformateur de sortie dont le secondaire alimente le pont de Wheatstone par l'intermédiaire du petit transformateur de découplage.

1.3.3.4. L'amplificateur.

L'amplificateur (fig. 8), dont le schéma de câblage est inspiré de celui décrit par LE CHEVALLIER et LELEU, comporte deux étages : une pentode 6AU6 et une pentode de puissance EL 41. Le circuit d'anode de cette dernière comporte le transformateur de sortie, dont le secondaire fournit le courant enregistré par un polygraphe Chauvin-Arnoux (0 - 5 mA), après avoir été redressé.

L'amplificateur est stabilisé par une "contre-réaction en courant" dans l'étage de sortie.

L'enregistrement de la tension de déséquilibre après amplification exige que la stabilité de l'ensemble des circuits électroniques soit telle qu'une éventuelle dérive soit négligeable par rapport à la précision de mesure.

1.3.4. Etude des causes d'instabilité de l'amplificateur.

1.3.4.1. Les fluctuations de la tension du secteur.

L'instabilité du secteur s'est surtout manifesté par son action sur le courant de chauffage des filaments. En effet, l'oscillateur s'est révélé particulièrement sensible à une variation de la tension du filament. Pour écarter cette cause d'instabilité, tous les filaments des lampes sont alimentés par un transformateur du

type REGUVOLT qui fournit une tension constante.

Une stabilisation de la haute tension la rend indépendante du secteur. Nous avons utilisé le schéma décrit par PARDIES (1957) pour réaliser la stabilisation (Fig. 8).

1.3.4.2. Les variations des tensions de polarisation des grilles.

Les petites variations des tensions de polarisation des grilles peuvent être considérablement diminuées en utilisant des résistances qui ont un faible coefficient de température et dont les valeurs ne changent pas avec le temps. Nous avons surtout utilisé des résistances à couche et des résistances et potentiomètres bobinés.

1.3.4.3. Changements des caractéristiques des lampes.

Les effets de faibles changements des caractéristiques des tubes qui modifient le gain de l'amplificateur peuvent être rendus négligeables par l'introduction de contre-réactions.

1.3.4.4. L'instabilité du redresseur.

Une variation de la résistance interne de la diode, montée dans le secondaire du transformateur de sortie, est reportée au primaire de ce dernier. Il en résulte une variation du gain de l'amplificateur. Une diode au silicium (type 0A200) ne présente pas cet inconvénient et s'est montré parfaitement stable.

1.3.4.5. L'instabilité de la thermistance.

Des expériences préliminaires avaient montré que la courbe d'étalonnage de la thermistance évolue dans le temps. Une expérience de contrôle, qui a consisté à remplacer la thermistance par une résistance de valeur connue, a démontré que ces fluctuations ne pouvaient être attribuées à une dérive des circuits électroniques. C'est donc la thermistance elle-même qui est responsable de ces variations.

Un vieillissement accéléré de la thermistance selon la méthode décrite par FLEMING (1958) permet d'éviter cet inconvénient. Ce procédé consiste à

soumettre la thermistance à une température de 120 °C pendant une durée de 1.000 heures avec un temps d'interruption d'une heure chaque jour pour lui permettre de revenir à la température ambiante. Après ce traitement, la thermistance s'est montrée stable pendant de longs mois : les étalonnages restent valables d'une expérience à l'autre.

1.3.5. Etalonnage de la thermistance.

Dans les conditions expérimentales habituelles, le montage est réglé de telle façon qu'il enregistre le vingtième de degré, dans une zone de température de trois degrés qui se situe entre 35,8 et 39,0 °C. En réduisant la marge de température, on peut apprécier le centième de degré.

On étalonne la thermistance en plongeant la sonde qui la renferme dans un vase de Dewar contenant de l'eau. Un agitateur électrique assure l'homogénéité thermique du bain-marie qui est porté à différents niveaux thermiques.

1.3.6. Protection de l'appareil enregistreur.

Il faut protéger l'appareil enregistreur contre une surcharge du courant, qui se produit si l'animal coupe les connexions de la thermistance. Un interrupteur, placé au bout de l'échelle de l'enregistreur, est actionné par la plume inscriptrice : il interrompt le circuit d'un relais en auto-alimentation. Ce relais, en s'ouvrant, coupe l'alimentation générale du dispositif d'enregistrement.

1.3.7. Conclusion.

La technique décrite permet de suivre l'évolution de la température centrale du rat libre de ses mouvements pendant de longues durées.

1.4. Méthodes statistiques utilisées.

1.4.1. Introduction.

Nous avons eu recours aux méthodes statistiques à deux stades de nos recherches, avant l'expérience, pour en tracer le plan, après l'expérience, pour

représenter, interpréter et discuter les résultats obtenus.

Le protocole des expériences est conçu de sorte que nous puissions contrôler le plus grand nombre de facteurs au cours de l'expérience et accroître l'efficacité de l'interprétation des résultats. Nous y reviendrons lors de l'énumération des conditions expérimentales.

Les méthodes de la statistique descriptive nous servent à présenter sous une forme condensée, accessible, le grand nombre de résultats que nous avons obtenus. Les techniques utilisées sont :

- La technique des histogrammes (DUNN, 1929 ; DIXON et MASSEY, 1957 ; FAVERGE, 1954) ;

- Les techniques graphiques des fréquences cumulées (DIXON et MASSEY, 1957 ; HOSEMANN, 1949) ;

- Les techniques d'ajustement des distributions théoriques à des distributions expérimentales (DIXON et MASSEY, 1957).

Les méthodes de la statistique analytique sont destinées à extraire toute l'information contenue dans les résultats et à fixer le degré de certitude des conclusions formulées.

Chaque analyse statistique comporte nécessairement cinq étapes (SIEGEL, 1956) :

- l'énoncé d'une hypothèse : en général, cette étape précède l'expérience, conçue précisément pour vérifier l'hypothèse formulée ;
- le choix d'un test statistique ;
- le choix du seuil de signification du test ;
- le calcul, à partir des données expérimentales, des statistiques de la population ;
- la comparaison des "statistiques" calculées (rapport F de SNEDECOR, coefficient de corrélation r, χ^2, etc...) aux valeurs théoriques ; cette confrontation décide du maintien ou du rejet de l'hypothèse formulée.

C'est le choix d'un test statistique qui est l'étape la plus décisive. En effet, une technique statistique, au même titre que n'importe quelle technique expérimentale, doit être choisie en tenant compte aussi bien du problème posé que de la nature du matériel biologique et des données obtenues. En particulier, on oublie trop souvent qu'un test statistique repose toujours sur un modèle mathéma-

tique défini - la distribution de GAUSS par exemple - auquel la forme de la distribution des données expérimentales doit être conforme pour que le test garde sa valeur et son efficacité. Aussi tenons-nous à rappeler les conditions d'application, généralement plutôt admises que vérifiées (LINDQUIST, 1953), des tests statistiques classiques (SIEGEL, 1956) :

1. Les observations doivent être indépendantes ;

2. Les observations doivent être issues d'une population dont la distribution est normale ;

3. Les variances des différents groupes doivent être homogènes, ce qui signifie que, mis à part le facteur étudié, les causes de variations doivent être les mêmes dans les différents groupes ;

4. Les variables doivent être exprimées dans une échelle de mesure permettant les opérations arithmétiques - (addition, soustraction etc...) ;

5. Les effets de tous les facteurs doivent être additifs.

La question se pose de savoir dans quelle mesure on peut concilier la rigueur des conditions d'application des tests statistiques avec la réalité physiologique. On admet, comme le reconnaît SIEGEL (1956), que de faibles déviations par rapport au modèle mathématique n'affectent pas la validité des tests. Mais, les limites critiques de ces écarts n'ont pas été précisées. Le problème devient particulièrement délicat, lorsqu'il s'agit des conditions N° 2 et 3. Que faire lorsque les valeurs d'une variable étudiée sont distribuées non pas de façon normale, mais dissymétrique ? Ou lorsque les variances des différents groupes, au lieu d'être homogènes, présentent une tendance à varier dans le même sens que les moyennes ?

En effet, sur le plan physiologique, l'hétérogénéité des variances signifie que l'on n'est plus en présence des mêmes causes de variation dans les différents groupes. Il devient alors difficile de mettre sur le compte du seul facteur envisagé la différence observée entre les moyennes. Ce problème n'a pas une telle importance, lorsqu'il s'agit uniquement de mettre en évidence un facteur dont l'action est nette. Mais dès que l'on veut préciser la relation entre deux variables, cette question devient capitale, car il faut avoir la certitude que la variable indépendante envisagée est seule responsable des variations observées de la variable dépendante.

Nous voyons trois solutions possibles à ces deux problèmes :

1. On peut opter pour des tests statistiques non paramétriques, qui ne reposent pas sur l'hypothèse de la distribution de GAUSS. Ces tests, par leur nature même, ne se prêtent pas à des considérations quantitatives ; nous pensons que leur emploi en physiologie expérimentale est restreint. Ils sont cependant très utiles pour la mise en évidence de variations systématiques.

2. On peut transformer les distributions expérimentales par un changement de variable, afin de les rendre conformes aux exigences du calcul statistique. C'est un procédé que nous sommes tenté de rejeter, car il vise bien plus à éluder qu'à résoudre un problème dont l'essence est de nature biologique.

3. On peut utiliser les tests classiques, mais en introduisant certaines restrictions telles qu'elles découlent des études des statisticiens.

Ainsi, NORTON (1953) a étudié expérimentalement l'influence de la forme de la distribution théorique sur la distribution du rapport "F" de SNEDECOR (MATHER, 1946). Son étude a abouti au résultat suivant : même lorsque la forme d'une distribution s'écarte sensiblement de celle de la courbe de GAUSS, la distribution des "F" calculés à partir d'échantillons tirés au hasard n'en est pas affectée aux seuils de signification adoptés par les biologistes. En particulier, la valeur des "F" n'est pas modifiée par la dissymétrie de la distribution. Dans le cas où, à la dissymétrie de la distribution, s'ajoute l'hétérogénéité des variances, NORTON a signalé que l'hétérogénéité des variances a un effet certain, mais faible, sur la distribution des "F". Pour y remédier, l'auteur a proposé de choisir un seuil de probabilité plus bas. Ainsi, pour assurer une conclusion au seuil de $\alpha = 0.05$, convient-il de tester la valeur du rapport "F" au seuil de $\alpha = 0.025$.

Reste une dernière question, celle concernant les relations non linéaires entre variables. Pour simplifier l'analyse de telles fonctions, on essaie de les rendre linéaires par des transformations appropriées des échelles de mesure. Par exemple, une relation de la forme :

$$(1) \qquad y = a\ x^b$$

devient linéaire si on remplace les variables y et x par leur logarithme :

$$(2) \qquad \log y = \log a + b \log x$$

Deux objections peuvent alors être formulées :

1. Les logarithmes ne jouissent pas des mêmes propriétés que les nombres arithmétiques. Donc, dans ce cas, la quatrième condition ne sera plus satisfaite.

2. Supposons que les valeurs observées de la variable indépendante soient distribuées normalement. Si nous remplaçons alors, pour des commodités de calcul, ces valeurs observées par les logarithmes correspondants, la distribution des logarithmes n'est plus normale. Il en résulte que l'estimation des paramètres de la relation entre les logarithmes ne se fait plus à partir d'une distribution normale. La question est alors de savoir si le coefficient de régression de la relation linéaire entre les logarithmes est bien une estimation de l'exposant de la relation correspondante.

On peut tenir compte du changement de forme des distributions par la transformation logarithmique des variables (SHOLL, 1948). Il suffit d'affecter aux logarithmes des valeurs observées un nouveau "poids" qui corrige le changement de 'poids" qu'a subi chaque valeur observée à la suite de la transformation logarithmique.

SCHMALHAUSEN (1931) et FELDSTEIN et HERSH (1935) ont rencontré ce problème dans leurs études de courbes de croissance. FELDSTEIN et HERSH (1936) ont fait une étude comparative entre les exposants estimés directement à partir de la relation entre les logarithmes et ceux estimés après "pondération" des logarithmes. Les valeurs des exposants, calculées par ces deux méthodes, sont légèrement différentes ; mais les différences observées ne sont pas systématiques. On ne peut donc pas dire qu'une méthode surestime ou sousestime la valeur vraie de l'exposant.

De fait, ce problème de la meilleure estimation de l'exposant se pose moins quand il s'agit de comparer entre eux les résultats d'expériences différentes, mais soumis au même traitement statistique. En revanche, il devient important lorsqu'il faut confronter des exposants estimés à partir de données expérimentales avec un exposant théorique.

Nous utiliserons la méthode directe, sans pondération des valeurs, pour estimer l'exposant.

Nous allons maintenant donner les expressions utilisées pour estimer les différentes statistiques et indiquer les schémas des tests employés par la suite, ainsi que les sources bibliographiques des différents tests. La liste des symboles se trouve au début de cet ouvrage.

1.4.2. Description des tests utilisés.

1.4.2.1. Etude des distributions.

1.4.2.1.1. Distribution de GAUSS :

$$Y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \; e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{X-\mu}{\sigma}\right)^2}$$ (MOOD, 1950)

1.4.2.1.2. Distribution de POISSON. Formule d'ajustement à une distribution expérimentale.

$$\Psi_{(X)} = \frac{\bar{X}^X \, e^{-\bar{X}}}{X!}$$ (HOSEMANN, 1949)

1.4.2.1.3. Ajustement d'une courbe normale à un histogramme expérimental :

$$Y = \frac{i \; N}{s} \left[\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \; e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x}{s}\right)^2} \right]$$ (DIXON et MASSEY, 1957)

1.4.2.1.4. Test du χ^2 :

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_o - n_{th})^2}{n_{th}}$$ (DIXON et MASSEY, 1957)

1.4.2.2. Test de position de la moyenne :

Le test "t" de STUDENT-FISHER :

$$t = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) \sqrt{\frac{n_a \, n_b \, (n_a + n_b - 2)}{(n_a + n_b)\,(\Sigma x_a^2 + \Sigma x_b^2)}}$$

(LISON, 1958)

1.4.2.2.1. Intervalle de confiance de la moyenne :

$$m - t\,\frac{\sigma}{m} < \mu < m + t\,\frac{\sigma}{m}$$

1.4.2.3. Analyse de variance.

Schéma de la décomposition de la variance totale d'une variable (QUENOUILLE, 1952 ; LISON, 1958).

Variations	Degrés de liberté	Somme des carrés	Variance estimée
Entre les groupes	$k - 1$	$\frac{(\Sigma X_i)^2}{N_i} - \frac{(\Sigma X)^2}{N} = S_g$	$\frac{S_g}{k - 1}$
Résiduelles fortuites	$N - K$	$\Sigma X^2 - \Sigma \frac{(\Sigma X_i)^2}{N_i} = S_r$	$\frac{S_r}{N - K}$
Totales	$N - 1$	Σx^2	$\frac{\Sigma x^2}{n - 1}$

Rapport des variances : $F = \frac{S_g}{S_r} \cdot \frac{n - k}{k - 1}$

1.4.2.4. Analyse de régression (QUENOUILLE, 1952).

1.4.2.4.1. Equation de régression :

$$Y = \bar{Y} + b (X - \bar{X})$$

1.4.2.4.2. Coefficient de régression :

$$b = \frac{Sxy}{Sx^2}$$

1.4.2.4.3. Analyse de variance d'une régression linéaire.

Variation	Degré de liberté	Somme des carrés	Variance estimée
due à X	1	$b \Sigma xy$	$b \Sigma xy$
résiduelle par rapport à la droite de régression	N - 2	$\Sigma y^2 - b \Sigma xy$	$\frac{\Sigma y^2 - b \Sigma xy}{N - 2}$
totale	N - 1	Σy^2	$\frac{\Sigma y^2}{N - 1}$

1.4.2.4.4. Signification de la régression :

$$F = \frac{\text{variance due à X}}{\text{variance résiduelle de Y}} = \frac{b \Sigma xy}{\Sigma y^2 - b \Sigma xy} \quad (N - 2)$$

1.4.2.4.5. Variance du coefficient de régression :

$$\text{var. } b = \frac{\text{variance résiduelle de Y}}{\text{variance de X}} = \frac{\Sigma y^2 - b \Sigma xy}{(N - 2) \Sigma x^2}$$

1.4.2.4.6. Erreur-type sur la pente :

$$s_b = \sqrt{\text{var. } b}$$

1.4.2.4.7. Intervalle de confiance de la pente :

$$b - t_{0.05}\, s_b < \beta < b + t_{0.05}\, s_b$$

1.4.2.4.8. Variance d'une valeur estimée à l'aide de la régression :

$$Y \text{ estimé} = \overline{Y} - b (X - \overline{X})$$

$$\text{Variance de Y estimé} = \text{var.}(\bar{Y}) + (X - \bar{X})^2 \text{ var. } b$$

$$= \frac{\Sigma y^2 - b\Sigma xy}{N - 2} \left[\frac{1}{N} + \frac{(X - \bar{X})^2}{\Sigma x^2} \right]$$

1.4.2.5. Analyse de la corrélation.

1.4.2.5.1. Le coefficient de BRAVAIS PEARSON :

$$r = \frac{\text{cov}(x\,y)}{\sqrt{\text{var. } x \text{ var. } y}}$$

1.4.2.5.2. Le coefficient de SPEARMAN :

$$\rho = 1 - \frac{6\,\Sigma d^2}{N(N^2 - 1)}$$

1.4.2.5.3. Comparaison des coefficients de corrélation de BRAVAIS PEARSON :

- test d'homogénéité :

r_i	z_i	$n_i - 3$	$(n_i - 3)\, z_i$	$(n_i - 3)\, z_i^2$
		$\Sigma n_i - 3$	$\Sigma (n_i - 3)\, z_i$	$\Sigma (n_i - 3)\, z_i^2$

$$\chi^2 = \Sigma (n_i - 3)\, z_i^2 - \frac{(\Sigma (n_i - 3)\, z_i)^2}{\Sigma (n_i - 3)}$$

$$D.L. = k - 1$$

Si la valeur de χ^2 n'est pas significative, on peut estimer le coefficient de corrélation moyen.

1.4.2.5.4. Coefficient de corrélation moyen :

$$\bar{z} = \frac{\Sigma (n_i - 3)\, z_i}{\Sigma (n_i - 3)}$$

$\bar{z}$ correspond à $\bar{r}$

Variation	Degrés de liberté	Somme des carrés Σx^2	Somme des produits Σxy	Somme des carrés Σy^2
entre groupes	$k - 1$	A" $\Sigma \frac{(\Sigma X_i)^2}{n_i} - \frac{(\Sigma X)^2}{N}$	C" $\Sigma \frac{\Sigma X_i \Sigma Y_i}{n_i} - \frac{X\ Y}{N}$	B" $\Sigma \frac{(\Sigma Y_i)^2}{n_i} - \frac{(\Sigma Y)^2}{N}$
à l'intérieur des groupes	$N - k$	A' $\Sigma X^2 - \Sigma \frac{(\Sigma X_i)^2}{n_i}$	C' $\Sigma XY - \Sigma \frac{\Sigma X_i \Sigma Y_i}{n_i}$	B' $\Sigma Y^2 - \Sigma \frac{(\Sigma Y_i)^2}{n_i}$
Totale	$N - 1$	A Σx^2	C Σxy	B Σy^2

1.4.2.6. Analyse de la covariance.

(QUENOUILLE, 1952 ; FAVERGE, 1954 ; DIXON et MASSEY, 1957).

1.4.2.6.1. Coefficient de régression intragroupe :

$$b'' = \frac{C''}{A''}$$

1.4.2.6.2. Rapport de "variance due à la régression" à la "variance résiduelle".

$$F = \frac{(C'')^2 \ / A''}{B'' - \frac{(C'')^2}{A''}} \cdot (N - k - 1)$$

1.4.2.6.3. Coefficient de corrélation intragroupe :

$$r'' = \frac{C''}{A'' \cdot B''}$$

1.4.2.6.4. Rapport de "variance entre groupes" à la "variance résiduelle intragroupe":

$$F = \frac{B'' - \frac{C^2}{A} + \frac{C''^2}{A''} \ / k - 1}{B'' - \frac{(C'')^2}{A''} \ / N - k - 1}$$

1.4.3. Tables statistiques.

Nous nous référons aux tables statistiques de ARKIN et COLTON (1950) pour déterminer les seuils de probabilité de toutes les statistiques calculées.

1.4.4. Conclusion.

Nous avons consacré aux méthodes statistiques un chapitre qui peut paraître trop long. Ce serait exact si la statistique n'était qu'un recueil de recettes. Pour nous, la statistique est autre chose, c'est d'abord une attitude de l'esprit vis-à-vis d'un phénomène complexe, offrant de nouvelles possibilités d'approche à l'expérimentateur. C'est aussi un outil mathématique qui apporte à la physiologie un langage précis et concis.

Actuellement, l'analyse physiologique d'un phénomène complexe ne saurait plus se borner à une simple mise en évidence qualitative de ses facteurs, elle visera surtout à établir des relations entre les facteurs déterminants et à préciser leur mode d'action, compte tenu de leurs interactions. Seules les méthodes statistiques permettent une telle analyse, car elles seules assurent à la fois une planification rationnelle des expériences et l'interprétation des résultats obtenus comportant une conclusion non équivoque.

1.5. Conditions expérimentales.

1.5.1. Introduction.

Nous cherchons, en étudiant la consommation d'oxygène, à aborder trois problèmes de physiologie générale :

1. Celui du rythme nycthéméral du métabolisme énergétique ;

2. Celui du fonctionnement du thermostat-animal ;

3. Celui de la validité de la loi de surface à l'intérieur d'une espèce.

L'étude du cycle nycthéméral nous amène à faire un bilan complet de la variabilité de la consommation d'oxygène.

La consommation d'oxygène d'un homéotherme est très variable. Les principales causes de variations sont mises en évidence dès les premières expériences sur la respiration des animaux. Ainsi SEGUIN et LAVOISIER (1789) rapportent que la "respiration s'accélérait pendant la digestion et que le mouvement et l'agitation augmentent encore ces effets". Ils signalent également le rôle de la température ambiante. REGNAULT et REISET (1849) arrivent à la conclusion que "les quantités d'oxygène, consommées par le même animal dans des temps égaux, varient beaucoup suivant les diverses périodes de la digestion, l'état du mouvement et suivant une foule de circonstances qu'il est impossible de spécifier. Pour les animaux d'une même espèce, et à égalité de poids, la consommation d'oxygène est plus grande chez les jeunes individus que chez les adultes... La consommation d'oxygène faite, dans des temps égaux, par des poids égaux d'animaux appartenant à la même classe, varie beaucoup avec leur grosseur absolue. Ainsi, elle est dix fois plus grande chez les petits animaux, tels les moineaux et les verdiers, que chez les poules". Ce sont leurs travaux qui sont à

l'origine d'une loi fondamentale en physiologie générale : la loi des tailles.

Plus tard, RÜBNER (1901, 1902) découvre l'action des aliments sur les échanges respiratoires, ce qui le conduit à formuler le principe de l'action dynamique spécifique des aliments. Cet auteur (RÜBNER 1883) précise la relation entre la taille et la consommation d'oxygène de l'animal et énonce la "loi des surfaces", loi qui est confirmée par RICHET (1885).

On peut réduire la variabilité de la consommation d'oxygène en éliminant, par des conditions expérimentales appropriées, les diverses causes de variations. C'est ainsi qu'en supprimant l'influence des mouvements, des aliments, de la température extérieure, on peut mesurer une dépense d'énergie "inéluctable et irréductible" (TERROINE, 1925) qui correspond à la dépense de base. La dépense énergétique globale peut donc être décomposée, à chaque instant, en deux parties :

1. Une dépense de base constante qui représente le mouvement d'énergie indispensable au "service physiologique normal", qui serait caractéristique d'une espèce animale (LEFEVRE, 1911).

2. Une dépense contingente, dont la grandeur varie avec les mouvements de l'animal, les aliments ingérés, la température ambiante, etc...

GELINEO (1934) montre que le métabolisme de base mesuré dans des conditions de repos absolu, de jeûne et de neutralité thermique, n'est pas constant, mais varie avec le milieu thermique dans lequel l'animal a séjourné avant l'expérience. Ses recherches le conduisent à distinguer dans le métabolisme de base deux parties : "une partie fondamentale, qui est le métabolisme de base proprement dit, et une partie variable, de nature adaptative, se réduisant à zéro lorsque l'homéotherme est adapté aux températures élevées, et augmentant d'autant plus que la température du milieu auquel l'homéotherme est adapté est plus basse". La partie variable du métabolisme de base représente 18 à 24 pour 100 si l'animal passe d'une ambiance thermique de 16 à 20°C à celle de la neutralité thermique : 30 °C.

Nous choisissons comme conditions expérimentales celles du métabolisme de base (BENEDICT, 1938), sans toutefois exclure les mesures pendant lesquelles l'animal bouge. Ces conditions expérimentales nous paraissent particulièrement favorables à l'étude des facteurs internes de la consommation d'oxygène, tels que précisément l'activité, la température centrale, le jeûne, le facteur nycthéméral, la "mise en expérience de l'animal", et favorables à l'étude de leurs interactions.

Ces conditions expérimentales nous permettent également d'aborder par une autre voie le second problème, celui du fonctionnement du thermostat - animal. En effet au lieu d'étudier l'effet de la température extérieure sur la consommation d'oxygène, nous analysons la température centrale en fonction des surcharges thermiques d'origine interne, la température extérieure restant constante.

Le plan des expériences est conçu de sorte que soient d'emblée éliminés ou maintenus constants les facteurs qui agissent sur la consommation d'oxygène, mais dont l'action ne nous intéresse pas dans le cadre de nos recherches. Si l'action d'un facteur ne peut pas être supprimée expérimentalement, nous essayons de la contrôler pour l'éliminer ultérieurement dans l'interprétation des résultats (exemple : la mise en expérience de l'animal).

1.5.2. Le matériel biologique.

Nous avons choisi le rat comme animal d'expérience. L'étude détaillée de sa consommation d'oxygène nous permet d'aborder les problèmes généraux que nous nous sommes proposé d'étudier. Les résultats de nos recherches peuvent servir à d'autres études, car la consommation d'oxygène du rat sert de test dans divers domaines de la physiologie et de la pharmacologie. Le rat présente aussi l'intérêt d'être un animal dont on connaît beaucoup d'autres données physiologiques qui peuvent servir dans la discussion de nos résultats.

Tous les animaux utilisés sont des mâles, adultes, de la souche Wistar-Commentry, pesant de 150 à 400 g. Avant l'expérience, les animaux vivent à 28°C $\pm$ 1°C, pendant plusieurs mois. Ils sont soumis à l'éclairage de la lumière du jour et à son alternance naturelle.

Chaque rat vit isolé, dans une cage dont la surface est de 20 x 22 cm^2.

Pour nous assurer que nous utilisons bien le même rat pour faire les différentes expériences prévues, nous marquons tous les animaux aux oreilles selon un code qui permet un déchiffrage rapide (D'AMOUR et BLOOD, 1948).

1.5.3. Alimentation.

L'alimentation se compose de ratigène, de biscuits de chiens, de blé, de maïs et d'eau. L'animal a toujours libre accès à la nourriture et à l'eau ; il en dispose à volonté.

1.5.4. Conditions de mesures.

Nous décrivons ici les conditions générales qui sont toujours respectées pour toutes les expériences.

Vingt-quatre heures avant les mesures, nous supprimons toute nourriture à l'animal, mais nous le laissons boire de l'eau.

Pendant les mesures, l'animal se trouve dans la cage à métabolisme, à 30°C, à l'obscurité complète et dans des conditions de bruit constant (vibrations de la pompe).
La cage à métabolisme est désodorisée avant chaque expérience, pour faire disparaître l'odeur du rat de l'expérience précédente. L'air de la cage renferme de l'ordre de 50 pour 100 d'oxygène. Il est saturé en vapeur d'eau.

Les durées des expériences sont variables, mais sont généralement comprises entre 24 et 48 heures.

Les animaux sont pesés avant et après chaque expérience.

DEUXIEME PARTIE

LES RESULTATS EXPERIMENTAUX

2.1. Mise en évidence qualitative des causes de variations de la consommation d'oxygène du rat.

2.1.1. Effet de la mise en expérience de l'animal.

La figure 9 montre l'évolution de la consommation d'oxygène et de l'activité du rat 118 pendant les premières heures qui suivent la mise en expérience de l'animal.

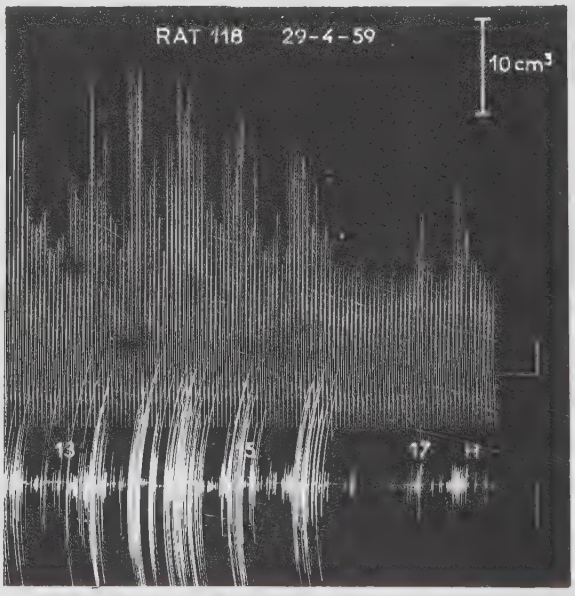


Figure 9.

L'examen de la figure montre une ampleur exceptionnelle du tracé actographique. Parallèlement, on constate que la consommation d'oxygène reste élevée pendant les premières quatre heures de l'expérience. Après ce délai, le rat se calme. Ces manifestations s'observent au début de chaque expérience, mais avec l'entraînement du rat aux conditions expérimentales, l'intensité et la durée de ces manifestations vont en diminuant. Ces réactions s'expliquent par le changement de milieu et l'ensemble des manipulations que subit le rat au début de chaque expérience (pesée, fixation de la sonde de température, etc...)

Pour éviter que les réactions du rat, provoquées par sa mise en expérience ne soient liées à une heure précise du cycle nycthéméral, nous décalons progressivement le début des expériences dans le temps. Cette façon de procéder permet d'éliminer toute influence systématique du début des expériences sur l'évolution nycthémérale de la consommation d'oxygène et de l'activité.

2.1.2. Effet de l'activité musculaire sur la consommation d'oxygène.

La figure 10 reproduit un extrait d'enregistrement simultané de la consommation d'oxygène et de l'activité du rat 138, non entraîné aux conditions expérimentales ; l'enregistrement commence à 19°° heures et dure jusqu'à 11 °° heures.

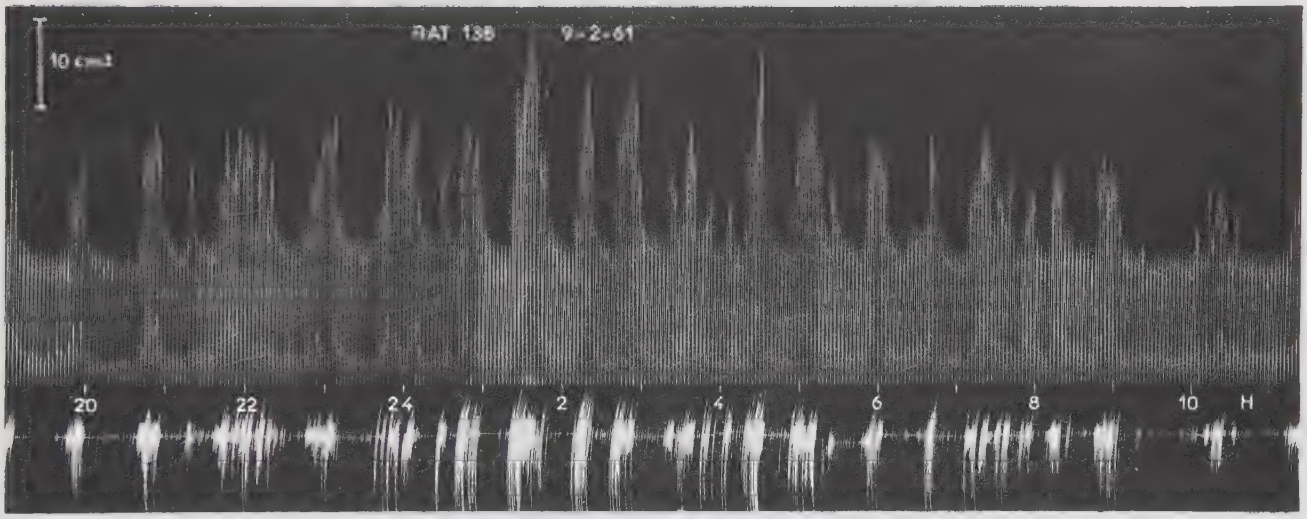


Figure 10.

L'examen des deux tracés montre que les augmentations brusques de la consommation d'oxygène coïncident avec les débuts des phases d'activité et que pendant celles-ci, la consommation d'oxygène reste élevée. Dès que l'activité cesse, la consommation d'oxygène revient rapidement à son niveau initial, qui correspond au niveau de repos. Pendant les phases d'activité, l'intensité respiratoire est en moyenne doublée. Pendant les phases de repos de courte durée, la consommation d'oxygène baisse continuellement, mais légèrement ; au contraire, si la durée de la phase de repos augmente, la consommation d'oxygène se stabilise à un niveau donné.

L'alternance régulière des phases d'activité et de repos illustre le caractère polyphasique du rythme d'activité du rat (SZYMANSKI, 1918, MUNN, 1950).

La figure 11 montre l'enregistrement de la consommation d'oxygène et de l'activité du rat 118, entraîné aux conditions expérimentales. Le tracé reproduit correspond à la période diurne. On constate que l'animal est très calme et que la consommation se maintient à un niveau constant, si l'on excepte les

deux phases d'activité et les quelques mouvements isolés du rat.

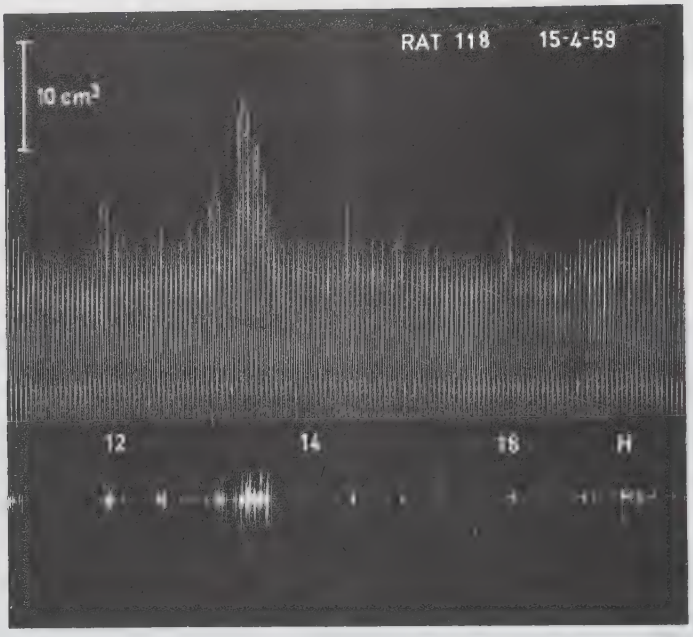


Figure 11.

2.1.3. Facteur nycthéméral de la consommation d'oxygène.

Les figures 12 et 13 représentent l'enregistrement simultané de la consommation d'oxygène et de l'activité pendant la durée d'un cycle nycthéméral du rat 122, entraîné préalablement aux conditions expérimentales.

Sur la figure 12, nous distinguons nettement deux périodes :

- la première, qui débute à 18°° et finit vers 5°° heures ;
- la seconde, qui dure de 5°° à 10°° heures.

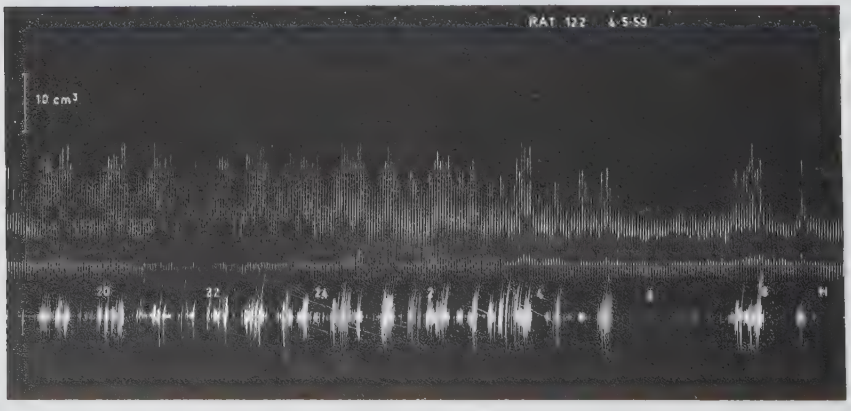


Figure 12.

Pendant la première période, qui correspond à la nuit, le tracé actographique montre une activité soutenue du rat ; les phases de repos sont de très courtes durées. Parallèlement, la première période est caractérisée par un niveau moyen élevé et instable de la consommation d'oxygène.

La seconde période, qui correspond à la transition entre la nuit et le jour, est caractérisée par une diminution nette de l'activité, les phases de repos devenant prépondérantes. En même temps, le tracé de la consommation d'oxygène est moins accidenté, et la consommation d'oxygène diminue régulièrement.

La figure 13 montre la suite de l'enregistrement, qui correspond à la période diurne de 12°° à 18°° heures. Cette période est caractérisée par quelques phases d'activité nettement délimitées. La consommation d'oxygène est relativement stable entre ces phases d'activité et sa régularité n'est interrompue que par quelques mouvements isolés du rat.

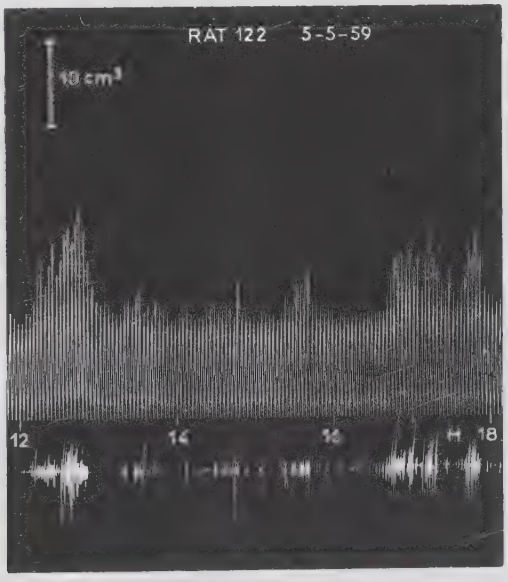


Figure 13.

Une vue d'ensemble du tracé de la consommation d'oxygène montre que les valeurs les plus élevées de la consommation d'oxygène, atteintes pendant les phases d'activité, sont sensiblement constantes pendant tout le cycle nycthéméral. Au contraire, les valeurs faibles de la consommation d'oxygène, celles qui accompagnent les phases de repos, présentent une oscillation systématique très visible sur le tracé. La consommation d'oxygène de repos est de 272 ml h^{-1} entre 24°° et 1°° heures, de 214 ml h^{-1} entre 6°° et 7°° heures, de 223 ml h^{-1} entre 11°° et 12°° heures, de 219 ml h^{-1} entre 16°° et 17°° heures, et de 249 ml h^{-1}

entre 17°° et 18°° heures. La différence maximum, rapportée au niveau le plus faible de la consommation d'oxygène de repos, est de l'ordre de 30 pour 100.

Pour mieux faire ressortir la différence entre la consommation d'oxygène de repos nocturne et diurne, nous avons juxtaposé un extrait diurne et un extrait nocturne de l'enregistrement de la consommation d'oxygène et de l'activité (Fig 14). On voit nettement la différence de niveau de la consommation d'oxygène pendant les phases de repos diurne et nocturne. Bien que la phase d'activité diurne soit plus importante que celle survenue la nuit, la consommation d'oxygène de repos diurne revient à son niveau initial. Cet exemple montre déjà qu'on ne peut pas attribuer la différence de niveau de la consommation d'oxygène de repos diurne et nocturne à l'influence de l'activité.

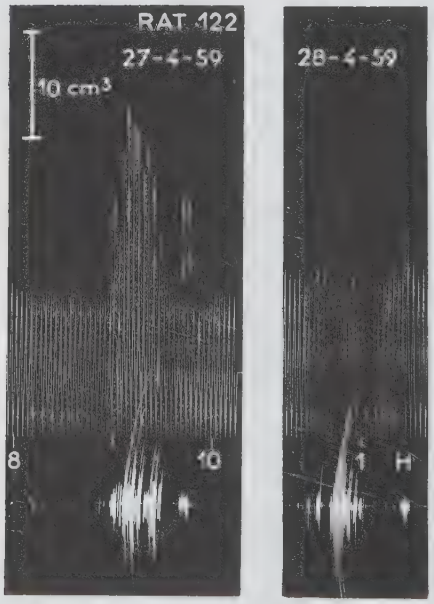


Figure 14.

2.1.4. Conclusion.

L'examen qualitatif d'extraits d'enregistrements de la consommation d'oxygène et de l'activité nous a permis de mettre en évidence de façon directe, chez le rat entraîné aux conditions expérimentales, une variation régulière de la consommation d'oxygène de repos. Il s'agit d'une variation du type nycthéméral, car la consommation d'oxygène est élevée la nuit et faible le jour, le rat

étant un animal nocturne.

Le tracé de l'activité présente tous les caractères du rythme nycthéméral polyphasique déjà décrit chez le rat (SZYMANSKI, 1918 ; SLONAKER, 1925 ; RICHTER, 1927 ; MUNN, 1950 ; ASCHOFF, 1962).

2.2. Etude de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène.

2.2.1. Considérations générales.

L'étude des variations régulières de l'activité motrice chez certaines espèces est à l'origine des recherches sur le cycle nycthéméral dans le règne animal (SZYMANSKI, 1914). En effet, le comportement moteur d'un animal présente, au cours de 24 heures, deux phases de durée sensiblement égale, l'une caractérisée par une activité forte, l'autre par une activité réduite. L'alternance régulière, dans le temps, de l'activité motrice - expression de la vie de relation - va de pair avec une variation du métabolisme énergétique. On peut alors se demander si les variations du métabolisme énergétique, au cours de 24 heures, s'expliquent uniquement par les variations de l'activité motrice, autrement dit, si la consommation d'oxygène s'accroît parce que l'activité motrice augmente, ou bien si, indépendamment, il existe une variation nycthémérale propre à la consommation d'oxygène, non liée aux mouvements : ce serait alors une manifestation nycthémérale d'un phénomène relevant de la vie végétative.

Nous abordons expérimentalement ce problème par deux voies différentes. Dans un premier temps, nous étudions la relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène. Cette relation une fois établie, nous pouvons éliminer statistiquement l'influence de l'activité sur la consommation d'oxygène, ce qui nous permet de calculer les niveaux diurne et nocturne de la consommation d'oxygène non liée aux mouvements et de les comparer entre eux.

Dans un deuxième temps, nous cherchons à vérifier expérimentalement les conclusions de cette analyse statistique en procédant à des mesures directes de la consommation d'oxygène de repos de jour et de nuit.

L'on voit que ces deux façons de procéder sont complémentaires. La première, qui se ramène à une analyse de variance de la consommation d'oxygène totale, apparaît plus générale, car elle s'applique même si l'animal n'est pas au repos. La seconde, qui consiste à mesurer directement la consommation d'oxygène de repos, est d'emploi plus limité, car elle ne s'applique qu'à un rat immobile.

Cette dernière condition, par ailleurs, est difficile à réaliser (BRAMANTE, 1961 ; KLEIBER, 1961).

2.2.2. Rapport entre l'activité musculaire et la consommation d'oxygène.

2.2.2.1. Relation entre l'activité musculaire et la consommation d'oxygène pendant une phase déterminée du cycle nycthéméral.

2.2.2.1.1. Problème de l'évaluation quantitative de l'activité.

Parmi les conditions de mesure du métabolisme de base énoncées par BENEDICT (1938), l'absence de mouvement est la condition la plus difficile à réaliser chez les animaux (KLEIBER, 1961). Les petits rongeurs, tel que le rat, présentent une activité motrice polyphasique, soumise au rythme nycthéméral (SZYMANSKI, 1918 ; RICHTER, 1927 ; MUNN, 1950). Les phases de repos prolongées ne s'observent que pendant la journée et chez des animaux entraînés aux conditions expérimentales.

Pour contrôler l'état d'agitation de l'animal, BENEDICT (1929) enregistre les mouvements du rat pendant les mesures de la consommation d'oxygène. Les tracés actographiques, obtenus à l'aide d'une technique semblable à celle utilisée par SZYMANSKI (1934), lui permettent de déterminer les phases de repos de l'animal et de sélectionner les mesures de la consommation d'oxygène qui coïncident avec les phases d'immobilité du rat. Mais ce procédé conduit à une perte considérable de mesures, perte d'autant plus importante que la durée de la mesure est plus longue.

MARX, METZ, HIEBEL et REYS (1925) ont déterminé la durée des phases d'activité, enregistrées à l'aide de deux capsules de MAREY. Pour chaque mesure de la consommation d'oxygène, ces auteurs ont calculé le rapport de la durée de l'activité, survenue pendant la mesure, à la durée totale de la mesure. La relation entre ce quotient et la consommation d'oxygène est linéaire ; mais l'extrapolation de la consommation d'oxygène à activité nulle à partir de cette relation conduit à des valeurs variables d'un rat à l'autre, même si l'on tient compte des différences de poids des animaux. De plus, les valeurs calculées du métabolisme de base sont nettement inférieures à celles rapportées dans la littérature.

De plus, l'étude de la relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène au cours d'un cycle nycthéméral a fait conclure à une précession du cycle d'activité par rapport au cycle de la consommation d'oxygène. On pouvait expliquer ce phénomène de deux façons : ou bien le rat fait une dette d'oxygène, ou bien il existe un retard instrumental. En effet, un décalage d'origine instrumentale, du fait du retard de la lecture spirométrique de la consommation d'oxygène sur la consommation d'oxygène elle-même, peut expliquer ce phénomène. Ce retard, d'ailleurs, explique peut-être aussi les valeurs aberrantes de la consommation d'oxygène extrapolée à activité nulle.

Etant donné ces difficultés techniques, ces auteurs n'ont pas pu estimer d'une façon valable le métabolisme de repos.

Nous avons repris le problème de la quantification de l'activité du rat. Ce problème une fois résolu, les mesures simultanées de l'activité et de la consommation d'oxygène permettraient d'interpréter d'une façon plus valable les mesures de la consommation d'oxygène. Pour qu'une telle application de la mesure de l'activité soit possible, il faut que les conditions suivantes soient réalisées :

1. Le dispositif qui sert d'actographe doit permettre d'exprimer l'activité par un nombre arithmétique ;

2. Les indices d'activité doivent être directement proportionnels à la consommation d'oxygène ;

3. La relation linéaire entre l'activité et la consommation d'oxygène doit permettre l'extrapolation de la consommation d'oxygène à activité nulle ; autrement dit, les valeurs calculées et les valeurs directement mesurées de la consommation d'oxygène de repos ne doivent pas présenter de différences significatives.

Après de nombreux essais, nous avons retenu le principe du totalisateur de travail de FICK, pour construire le dispositif d'actographie. Ce dispositif est décrit dans la partie consacrée aux méthodes. Avant d'avoir réalisé sa forme définitive qui permet l'enregistrement automatique de l'activité, nous avons utilisé un dispositif analogue, mais qui a nécessité la présence de l'expérimentateur pour lire les positions de la roue sur un cadran, au début et à la fin de chaque mesure de la consommation d'oxygène.

Les premières recherches qui ont pour but de justifier l'utilisation de la mesure de l'activité motrice dans l'analyse de variance de la consommation d'oxygène du rat, ont été faites à l'aide de la technique du circuit fermé de BENEDICT, à laquelle nous avons apporté quelques modifications qui ont permis

de l'utiliser pour faire des mesures de la consommation d'oxygène de 15 minutes. La mise au point de l'actographe est allée de pair avec les modifications de la technique de mesure de la consommation d'oxygène, car le circuit de BENEDICT classique (1929) ne permettait pas de faire des mesures de la consommation d'oxygène de repos. Or, la seule justification valable de l'actographe consiste précisément à comparer des mesures de la consommation d'oxygène, faites pendant des phases de repos, aux valeurs calculées à l'aide de la relation entre l'activité et la consommation d'oxygène.

2.2.2.1.2. Méthode expérimentale.

A l'aide du montage de BENEDICT amélioré (HEUSNER, 1955), nous faisons deux sortes de mesures :

1. Nous déterminons le temps nécessaire au rat pour consommer 300 ml et 150 ml d'oxygène,

2. Nous relevons sur le spiromètre les volumes d'oxygène consommés de quart d'heure en quart d'heure.

Pendant ces deux catégories de mesures de la consommation d'oxygène, nous relevons aussi la quantité d'activité fournie par l'animal. Parmi les mesures de 15 minutes de la consommation d'oxygène, nous sélectionnons celles qui correspondent à des phases de repos du rat.

Pour réduire l'influence éventuelle du rythme nycthéméral, nous limitons la durée des expériences à 8 heures et nous faisons les mesures sur un animal toujours aux mêmes heures.

2.2.2.1.3. Résultats.

Les résultats expérimentaux ont été portés en graphique : en ordonnée (Y), figure la consommation d'oxygène exprimée en ml par animal et par heure, en abscisse (X), figure l'activité du rat, exprimée en unités arbitraires qui sont ramenées à l'heure. Une activité de 100 par heure correspond à la rotation complète de la roue du totalisateur de travail qui s'accomplit en une heure.

La figure 15 montre la relation entre l'activité du rat 32 et sa consommation d'oxygène (mesure d'uneheure). Les points expérimentaux se répartissent autour d'une droite : la relation est linéaire. Les petits cercles pleins, alignés au-

dessus de l'abscisse zéro, représentent les mesures de 15 minutes pendant lesquelles l'animal était au repos. Tous les points expérimentaux proviennent d'expériences nocturnes différentes, mais les heures auxquelles les mesures ont été faites sont toujours comprises entre 20 et 4 heures. Nous avons choisi les valeurs nocturnes de la consommation d'oxygène, pour réduire autant que possible une variation éventuelle propre de la consommation d'oxygène de repos au cours du temps ; c'est également pendant la nuit que le rat est le plus actif.

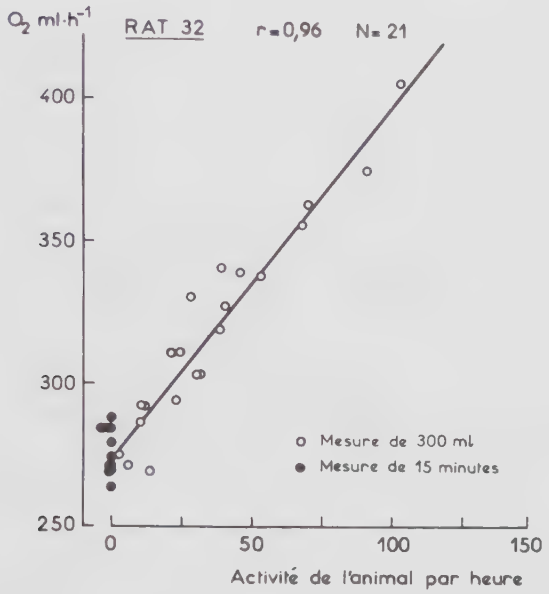


Figure 15.

Pour vérifier s'il est légitime d'appliquer l'équation de régression au calcul de la consommation d'oxygène à activité nulle, nous avons fait une analyse de la régression.

Analyse de régression.

Dans le calcul de la droite de régression, nous éliminons tous les couples de valeurs (activité, $\dot{V}_{O_2}$) où l'activité est inférieure ou égale à 2 unités par heure. De cette façon, nous évitons d'introduire d'avance la réponse dans le calcul statistique.

Le tableau I contient tous les termes de l'analyse de régression. Le calcul a été fait à l'aide des formules indiquées dans le chapitre consacré aux techniques statistiques (1.4.2.4.3.).

TABLEAU I.

Variation de Y	Degrés de liberté	Somme des carrés	Variance estimée	
due à l'activité X	1	23.205	23.205	N = 20 $\bar{X}$ = 38 $\bar{Y}$ = 311,5
résiduelle	18	2.036	113,1	Sx^2 = 14.715 Sy^2 = 25.241 Sxy = 18.485
Totale	19	25.241	1.328,4	b = 1,256 V_b = 0,0077 r = 0,959

Signification de la régression (1.4.2.4.4.).

$$F = \frac{23.205}{113,1} = 205. \qquad D.L._1 = 1 \qquad D.L._2 = 18$$

$$F_{0.01} = 8,28 \qquad D.L._1 = 1 \qquad D.L._2 = 18$$

L'équation de régression s'écrit (1.4.2.4.1.) :

$$Y_{ml\ h^{-1}} = 311,5 + 1,26\ (X - 38)$$

En posant X = 0, on calcule la consommation d'oxygène théorique pour une activité nulle ;

$$Y'_0 = 311,5 - 1,26 \cdot 38 = 263,6\ ml\ h^{-1}$$

Erreur commise sur la valeur extrapolée (1.4.2.4.8.) :

var $y' = 16,65$

$y'_o = 4,08$

$y'_o = 263,6 \pm 4,1 \text{ ml } h^{-1}$

donc :

Si nous comparons la consommation d'oxygène de repos moyenne calculée à celle déterminée directement chez l'animal immobile, on voit qu'il n'y a aucune différence significative :

calculée $\dot{V}_{O_2} = 263,6 \pm 4,1 \text{ ml } h^{-1}$ (N = 20)

Déterminée $\dot{V}_{O_2} = 267,5 \pm 2,3 \text{ ml } h^{-1}$ (N = 12)

L'analyse statistique montre :

1. Qu'il existe une relation linéaire entre la consommation d'oxygène et les indications de l'actographe. Cette corrélation est hautement significative ($p = 0,01$). Ce résultat confirme ceux obtenus par MARX, METZ, HIEBEL et REYS (1952).

2. Qu'il n'y a aucune différence significative entre le métabolisme de repos calculé à l'aide de la droite de régression du métabolisme total et de l'activité, et le métabolisme de repos mesuré directement.

La figure 16 montre les droites de régression entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène, établies chez deux autres rats. Chez le rat 36, les mesures durent environ 30 minutes, alors que celles faites chez le rat 42 durent 15 minutes. Dans les deux cas, les corrélations sont hautement significatives et les relations permettent l'extrapolation à la consommation d'oxygène à activité nulle.

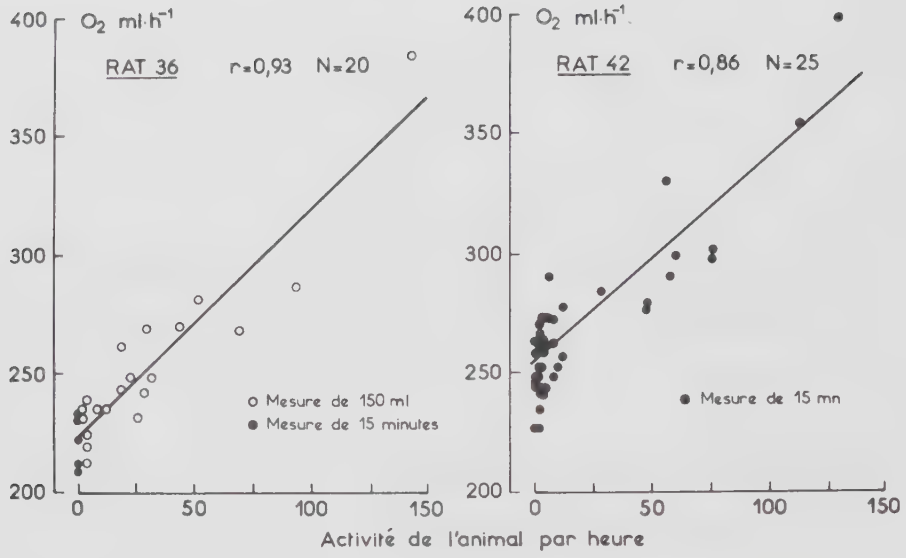


Figure 16.

Le tableau II montre les résultats obtenus chez 10 rats. Nous distinguons trois types de mesures de la consommation d'oxygène:

1. Celles qui portent sur un volume de 300 ml d'oxygène et qui correspondent à une durée de l'ordre de 1 heure.

2. Celles qui portent sur un volume de 150 ml et dont la durée est de l'ordre de 30 minutes.

3. Celles qui durent 15 minutes exactement.

TABLEAU II.

1	2	3	4	5	6	7	8
Rat	P_m	N_c	r	b	Intervalle de confiance de la consommation d'oxygène de repos		N_o
					calculée $\dot{V}_{O_2}c$ ml h^{-1}	mesurée $\dot{V}_{O_2}m$ ml h^{-1}	
Mesures de 300 ml							
20	354	18	0,68	1,07 ± 0,29	258 à 292	258 à 276	18
30	234	17	0,73	0,94 ± 0,23	212 à 236	224 à 234	21
31	234	14	0,87	1,03 ± 0,16	190 à 220	195 à 213	13
32(')	242	20	0,96	1,26 ± 0,09	255 à 273	263 à 273	12
43	303	18	0,75	0,84 ± 0,18	272 à 326	264 à 286	8
Mesures de 150 ml							
36	255	20	0,93	0,95 ± 0,09	211 à 237	207 à 235	5
37	251	19	0,71	0,92 ± 0,22	184 à 254	207 à 233	4
40	267	25	0,74	0,50 ± 0,09	254 à 294	260 à 274	7
41	205	18	0,73	1,67 ± 0,12	188 à 214	204 à 220	7
42	301	19	0,89	0,78 ± 0,10	240 à 264	233 à 261	6
Mesures de 15 minutes							
20	354	25	0,58	1,19 ± 0,35	228 à 306	258 à 276	18
30	234	27	0,80	0,76 ± 0,11	222 à 252	224 à 234	21
31	234	41	0,74	0,92 ± 0,13	203 à 233	195 à 213	13
32(')	242	36	0,90	1,09 ± 0,09	269 à 299	263 à 273	12
36	255	23	0,82	0,82 ± 0,12	213 à 253	207 à 235	5
37	251	24	0,85	0,93 ± 0,12	212 à 258	207 à 233	4
40	267	24	0,85	0,60 ± 0,08	254 à 290	260 à 274	7
41	205	26	0,59	1,23 ± 0,34	194 à 242	204 à 220	7
42	301	25	0,86	0,86 ± 0,10	242 à 268	233 à 261	6
43	303	20	0,82	0,86 ± 0,12	280 à 324	264 à 286	8

Colonne 1. Numéro du rat.

2. Poids du rat.

3. Nombre de mesures ayant servi à l'analyse de la régression.

4. Coefficient de corrélation.

5. Coefficient de régression et son écart-type.

6. Intervalle de confiance et la valeur estimée de la consommation d'oxygène pour une activité nulle. Il est calculé au seuil de probabilité de 0.05.

7. Intervalle de confiance de la consommation d'oxygène de repos mesurée (= 0.05).

8. Nombre de mesures ayant servi au calcul des valeurs de la colonne 7.

(') . Période nocturne : 20°° - 4 °° heures.

L'examen du tableau II montre que :

1. Tous les coefficients de corrélation (1.4.2.5.1.) sont hautement significatifs au seuil de 0.01. Le coefficient le plus faible ($r = 0,58$; $N = 25$) est encore très significatif ($r_{0.01} = 0,505$, D. L. = 23). Ils sont du même ordre de grandeur pour les trois catégories de mesures.

2. Les coefficients de régression (1.4.2.4.2.) sont variables d'un animal à l'autre. Pour un rat donné, le coefficient de régression est le même, quelle que soit la durée de la mesure.

3. Les intervalles de confiance (1.4.2.2.1.) ($\alpha = 0.05$) de la consommation d'oxygène de repos, estimée à partir de la régression entre l'activité motrice et le métabolisme total, ont tendance à augmenter quand la durée de la mesure diminue et cela en dépit du plus grand nombre de valeurs pour les mesures de courte durée. La consommation d'oxygène de repos, calculée à partir des valeurs de 15 minutes est la même que celle calculée à partir de valeurs horaires.

4. Les intervalles de confiance (1.4.2.2.1.) ($\alpha = 0.05$) de la consommation d'oxygène de repos, mesurée directement, recouvrent bien ceux des valeurs calculées. Les valeurs mesurées et calculées de la consommation d'oxygène de repos ne présentent donc aucune différence significative.

2.2.2.1.4. Discussion.

Dans un cas (Rat 43, mesures de 15 minutes), l'intervalle de confiance des valeurs calculées et celui des valeurs mesurées de la consommation d'oxygène de repos ne se recouvrent qu'à la limite. Pour tester d'une façon plus précise la différence entre les moyennes des deux groupes de valeurs, nous calculons le "t" de STUDENT FISHER (1.4.2.2.). Il est de 1,8 pour N = 28 (D.L. = 26). La différence n'est donc pas significative.

Il convient de remarquer que les intervalles de confiance des valeurs calculées de la consommation d'oxygène de repos sont sensiblement plus grands que ceux des valeurs mesurées directement. On peut expliquer cette constatation par l'observation suivante : les mesures directes de la consommation d'oxygène de repos proviennent d'une phase, très limitée dans le temps, du cycle nycthéméral, alors que les mesures de la consommation d'oxygène totale sont faites pendant toute la durée de l'expérience.

La liaison entre l'activité et la consommation d'oxygène totale est très variable ; selon les rats, 34 à 98 pour 100 de la variance totale de la consommation d'oxygène s'expliquent par l'activité. Le problème qui se pose est de savoir à quoi attribuer la variance résiduelle de la consommation d'oxygène.

La relation linéaire entre l'activité et la consommation d'oxygène d'une part, la justification de l'extrapolation à activité nulle des mesures de la consommation d'oxygène d'autre part, signifient que les indices d'activité ont une équivalence énergétique. Ces indices ne sont donc plus arbitraires, mais correspondent à une dépense d'énergie qui peut être évaluée chez un rat donné. La relation linéaire entre l'activité et la consommation d'oxygène ne signifie pas que l'actographe fonctionne comme un ergographe (FLEISCH, 1953), qui donne une mesure physique du travail fourni par un sujet. Notre mesure d'activité se rapproche de celle de SZYMANSKI (1914) : elle donne plutôt un indice caractéristique de l'état d'agitation du rat (SCHLOSSBERG, 1950). En effet, la mesure de l'activité se fait en sommant les petits déplacements que subit la cage, sous l'impulsion des mouvements de l'animal. Les déplacements de la cage se font dans un plan fixe. Les mouvements du rat, effectués parallèlement à ce plan, sont plus fidèlement transmis que ceux qui se font dans d'autres directions et qui n'agissent que par leur composante, située dans le plan de déplacement de la cage à métabolisme. Des mouvements équivalents du point de vue énergétique peuvent donc être transmis différemment. Mais si la durée de mesure de l'activité augmente, ces différences s'estompent, car l'animal fait des mouvements dans toutes les directions. L'expérience montre qu'une mesure d'une heure de l'activité donne des valeurs qui ne sont plus trop influencées par ce phénomène.

2.2.2.1.5. Conclusion.

L'étude simultanée de l'activité et de la consommation d'oxygène montre :

1. Qu'il existe chez tous les rats une relation linéaire hautement significative entre ces deux variables ;

2. Que les valeurs calculées de la consommation d'oxygène de repos à l'aide de la droite de régression ne diffèrent pas des valeurs mesurées, si toutes les mesures sont faites pendant la même phase du cycle nycthéméral.

Ces résultats peuvent être résumés par la relation suivante :

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_{o_{O_2}} + b\,X$$

où :

$\dot{V}_{O_2}$: consommation d'oxygène totale

$\dot{V}_{o_{O_2}}$: consommation d'oxygène de repos

b : coefficient de régression

X : activité.

La relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène peut donc être utilisée comme une technique de mesure indirecte de la consommation d'oxygène de repos.

2.2.2.2. Rapport entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène au cours du cycle nycthéméral.

2.2.2.2.1. Introduction : Modalités d'action du facteur nycthéméral.

On peut envisager plusieurs modalités d'action du facteur nycthéméral. En effet, la relation :

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_{o_{O_2}} + b\,X$$

permet de formuler les hypothèses suivantes :

1. Le facteur nycthéméral modifie la consommation d'oxygène de repos $\dot{V}_{o_{O_2}}$;

2. Le facteur nycthéméral fait varier le coefficient de régression b ;

3. Le facteur nycthéméral agit à la fois sur la consommation d'oxygène de repos et sur le coefficient de régression b.

Nous allons d'abord soumettre la première hypothèse à une vérification expérimentale.

2.2.2.2. Méthode expérimentale.

Une première série d'expériences a été faite chez quatre rats : les rat 20, 30, 31 et 32, dont le poids varie de 230 à 354 g. Vingt-quatre heures avant les mesures, ces animaux sont mis à un régime comportant exclusivement des glucides (saccharose) et de l'eau. Le régime glucidique, qui n'a pas d'influence sur le métabolisme de base, permet d'augmenter la fréquence des expériences sur un même rat, sans l'épuiser. Chaque animal a été soumis à des séries de mesures de 12 heures, faites à une semaine d'intervalle. Les séries commencent respectivement à 10°°, 16°°, 22°° et 4°° heures pour le premier rat, à 16°°, 22°°, 4°°, 10°° heures pour le deuxième, à 22°°, 4°°, 10°°, 16°° pour le troisième et à 4°°, 10°°, 16°°, 22°° heures pour le quatrième rat. Ce décalage est nécessaire pour éviter que la mise en cage ne devienne un facteur systématique. Les mesures ont été faites entre le 13 septembre 1955 et le 22 Novembre 1955. Les autres conditions expérimentales sont les mêmes que celles déjà décrites.

2.2.2.2.3. Résultats expérimentaux : analyse statistique.

2.2.2.2.3.1. Relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène au cours du cycle nycthéméral.

Si l'on construit les graphiques de la relation entre l'oxygène consommé et l'activité à l'aide des mesures d'expériences poursuivies pendant toute la durée du cycle nycthéméral, on peut faire les constatations suivantes (fig. 17) :

1. Pour un niveau donné de l'activité motrice, les mesures correspondantes de la consommation d'oxygène sont beaucoup plus dispersées que celles correspondant au même niveau d'activité, mais provenant d'une période limitée du cycle nycthéméral.

2. En suivant les points dans l'ordre chronologique des mesures, on voit que les mesures faites de jour se séparent nettement de celles faites de nuit.

La figure 17 montre le graphique du rat 31. On voit que la droite de régression, calculée pour toutes les valeurs, divise le nuage de points en deux parties : une partie, groupant les cercles creux; qui correspondent aux mesures diurnes ; l'autre partie, faite de cercles pleins, qui correspondent aux valeurs nocturnes. A proximité de la droite et de part et d'autre, se dispersent les points des périodes intermédiaires (cercles à moitié remplis). S'il est normal que la droite de régression partage l'ensemble des points en deux lots numériquement équivalents, le fait que

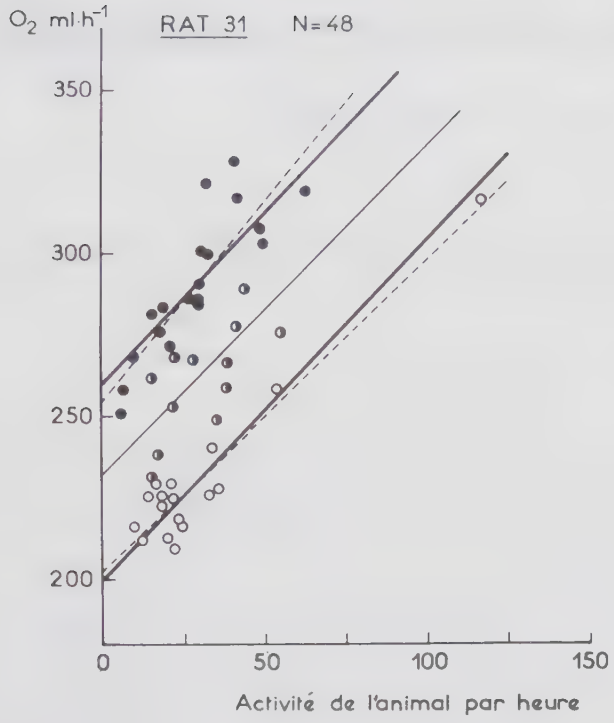


Figure 17.

Consommation d'oxygène en fonction de l'activité motrice.

Cercles pleins : mesures nocturnes ;
Cercles creux : mesures diurnes ;
Cercles à moitié remplis : mesures provenant des périodes intermédiaires.
Trait fin : droite de régression générale ;
Trait discontinu : droites de régression diurne et nocturne ;
Trait épais : droites de régression estimées par covariance.

ce partage se fasse suivant un horaire défini permet de supposer que cette répartition systématique est due à l'influence d'un facteur, que nous appelerons le facteur nycthéméral.

2.2.2.2.3.2. Régression entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène.

L'équation de régression est de la forme :

$$V_{O_2} = 262 + 1\,(X - 29,6)$$

Le tableau III contient les différents termes de l'analyse de variance de la régression linéaire (1.4.2.4.3.).

TABLEAU III.

Variation	Degrés de liberté	Somme des carrés	Variance estimée	
due à l'activité	1	16.158	16.158	$Sxy = 16.158$ $Sx^2 = 16.039$
résiduelle	46	38.898	845,6	$Sy^2 = 55.056$ $N = 48$
Totale	47	55.056	1.171	$b = 1.00$ $r = 0,54$

La régression est très significative ; en effet, le rapport de la "variance due à l'activité", à la "variance résiduelle" (1.4.2.4.4.) :

$$F = \frac{16.158 \cdot 46}{38.898} = 19,1$$

est très significatif au seuil de 1 pour 100.

Le coefficient de régression est (1.4.2.4.2.) :

$$b = 1 \pm 0,23$$

La valeur du carré du coefficient de corrélation

$$r^2 = \frac{16.158}{55.056} = 0,29$$

montre que 29 pour 100 seulement de la variance totale sont expliquées par l'activité de l'animal.

Le coefficient de corrélation (1.4.2.5.1.), r = 0,54, est significatif au seuil de 1 pour 100 ($r_{0.02}$ = 0,372, D.L. - 45).

L'analyse de régression des mesures de l'activité et de la consommation d'oxygène du rat 31 conduit aux conclusions suivantes :

a) la corrélation entre l'oxygène consommé et l'activité est hautement significative,

b) la liaison entre l'oxygène consommé et l'activité est relativement faible : 71 pour 100 de la variance totale de la consommation d'oxygène ne s'expliquent pas par l'influence du facteur activité, mais sont dus à un autre facteur.

L'examen des coefficients de corrélation calculés pour les valeurs de tous les rats 20, 30, 31 et 32 montre qu'ils sont hautement significatifs au seuil de 1 pour 100, mais en revanche, il confirme que l'influence de l'activité sur la consommation d'oxygène est très variable : 29 à 77 pour 100 de la variance totale de la consommation d'oxygène peuvent être attribués à l'activité motrice (rat 31 et rat 32).

Un facteur encore inconnu vient perturber la liaison entre la consommation d'oxygène et l'activité. L'influence de ce facteur est variable d'un animal à l'autre, mais elle est nettement perceptible chez chacun d'eux.

2.2.2.2.3.3. Test d'homogénéité des coefficients de corrélation.

D'une façon générale, les coefficients de corrélation sont homogènes, si aucun autre facteur systématique ne perturbe la liaison entre les deux variables.

Le tableau IV contient les données statistiques du test d'homogénéité des coefficients de corrélation (FAVERGE) (1.4.2.5.3.).

TABLEAU IV.

Rat	r_i	z_i	$N_i - 3$	$(N_i - 3) z_i$	$(N_i - 3) z_i^2$
20	0,844	1,2212	57	69,608	85,005
30	0,735	0,9287	49	45,506	42,261
31	0,539	0,6042	45	27,189	16,427
32	0,881	1,3758	50	68,790	94,641
			S 201	211,093	238,334

$\chi^2 = 16,64$ D.L. = 3

$\chi^2_{0.01} = 11,34$ D.L. = 3

Le χ^2, calculé à partir des résultats expérimentaux, n'a qu'une probabilité de 1 sur 1 000 de se produire au hasard ; les coefficients de corrélation sont donc hétérogènes, ce qui confirme que la relation entre la consommation d'oxygène et l'activité motrice est influencée par un autre facteur.

2.2.2.2.3.4. Répartition systématique des points expérimentaux autour de la droite de régression.

La répartition des points autour de la droite de régression a été analysée à l'aide d'un test décrit par QUENOUILLE (1959). Il s'agit de compter le nombre de paires de points qui se suivent dans le temps ; les points doivent être reliés à l'aide d'une droite, sans que la droite qui les joint coupe la droite de régression. Nous appelons m le nombre de paires de valeurs ainsi déterminées et N le nombre total de points. Des tables permettent de connaître la probabilité des combinaisons observées. Plus les points se répartissent au hasard autour d'une droite et moins on trouvera de points qui se suivent dans le temps et qui peuvent être reliés, sans que le segment qui les joint coupe la droite de régression.

Voici les combinaisons observées :

Rat	N	M	
20	60	52	< 0.01
30	52	35	< 0.01
31	48	37	< 0.01
32	53	34	$= 0.01$

Toutes les répartitions observées n'ont donc tout au plus qu'une chance pour 100 de se produire au hasard . Une répartition systématique des points autour de leur droite de régression a aussi été signalée par KAYSER et collaborateurs (1952). Cette répartition systématique est due à un autre facteur que l'activité.

2.2.2.2.3.5. Conclusions partielles.

L'étude de la relation entre la consommation d'oxygène et l'activité, au cours du cycle nycthéméral, a abouti aux conclusions suivantes :

1. La répartition des points autour des droites de régression est systématique.

2. La répartition des points est liée au temps.

3. Les coefficients de corrélation, bien que très significatifs, indiquent une influence très inégale de l'activité sur la variabilité de la consommation d'oxygène , mais dans aucun cas, l'activité n'explique toute la variabilité de la consommation d'oxygène.

4. Les coefficients de corrélation ne sont pas homogènes.

Ces quelques constatations confirment que l'activité n'est pas responsable de toute la variabilité de la consommation d'oxygène.

2.2.2.2.3.6. Variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos. Mise en évidence par l'analyse statistique des résultats du rat 31.

Cette analyse statistique a pour but de tester les hypothèses suivantes :

1. Le coefficient de régression de la relation entre la consommation d'oxygène et l'activité est constant, pendant le cycle nycthéméral.

2. La consommation de repos accuse une variation nycthémérale.

Pour vérifier ces hypothèses à l'aide de matériel expérimental, il convient de :

1. Calculer les droites de régression diurne et nocturne.
2. Comparer les pentes de ces droites.
3. Donner la meilleure estimation possible de ces pentes.
4. Comparer les valeurs diurnes et nocturnes de la consommation d'oxygène, estimées pour une activité nulle.
5. Comparer les valeurs calculées de la consommation d'oxygène de repos aux valeurs obtenues par mesure directe.

2.2.2.2.3.6.1. Définition des phases diurne et nocturne.

Une définition précise, au sens astronomique, de la nuit et du jour ne peut pas être appliquée aux rythmes biologiques. Les rythmes biologiques sont variables quant à leur amplitude et quant à leur période. Ils présentent des décalages d'un jour à l'autre (ASCHOFF, 1955), par rapport à l'alternance régulière du jour et de la nuit. Aussi un découpage purement horaire des différentes phases du cycle nycthéméral ne rendrait-il pas fidèlement compte de la réalité biologique du phénomène. Il faut définir ces différentes phases, sur les tracés qui représentent l'évolution du phénomène dans le temps.

Les expériences du rat 31 débutent, dans l'ordre chronologique, à 16°° heures (26.10.55), 22°° heures (4.11.55), 4°° heures (12.11.55) et 10°° heures (24.11.55). Deux séries de mesures, celles qui commencent à 22°° heures et 10°° heures, englobent chacune une phase bien définie du cycle nycthéméral astronomique. La première, la phase nocturne, et la seconde, la phase diurne. Les deux autres séries sont destinées à saisir les périodes intermédiaires.

Pour définir alors ces deux phases d'une façon plus précise, nous procédons de la façon suivante : à l'aide de l'équation de régression établie ci-dessus (Rat 31) (2.2.2.2.3.1.), nous calculons la consommation d'oxygène de repos en éliminant la quantité d'oxygène liée à l'activité (bX) :

$$V_{o_{O_2}} = \dot{V}_{O_2} - b\,X$$

Ces valeurs, calculées théoriquement, sont portées en graphique. Sur la figure 18, où sont construits les tracés de chaque expérience, on constate que ces valeurs présentent une variation nycthémérale très nette.

Sur chaque courbe, nous délimitons une phase. Nous appelons phase nocturne, la phase pendant laquelle la consommation d'oxygène calculée reste à un niveau élevé, et phase diurne, celle qui correspond à un niveau plus bas de la consommation d'oxygène. Les heures et les durées des différentes périodes ainsi déterminées sont représentées sur les graphiques par les traits épais noirs (nuit) et les traits doubles (jour).

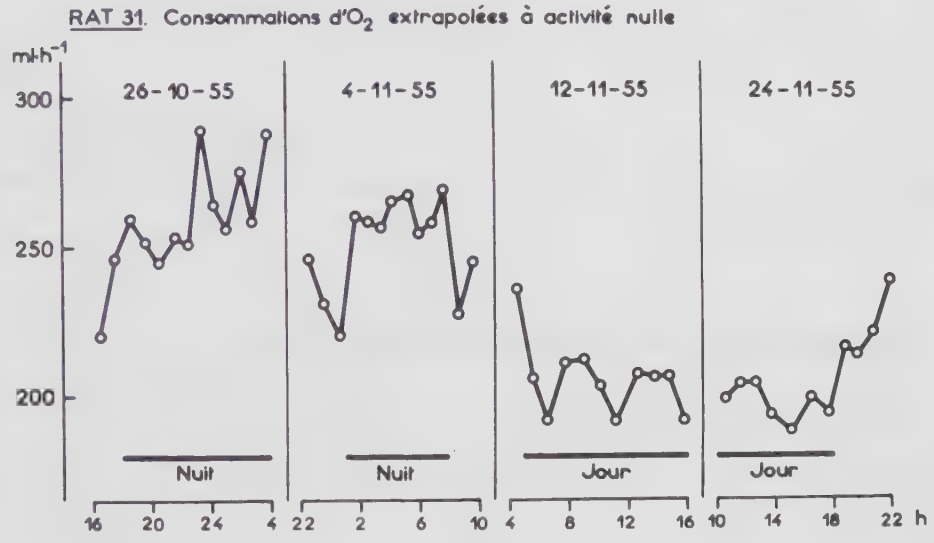


Figure 18.

2.2.2.2.3.6.2. Régressions diurne et nocturne.

Les couples de valeurs, consommation d'oxygène (Y) et activité (X), mesurées pendant les phases ainsi définies, nous servent à calculer les droites de régression de chacune de ces phases. Voici les équations de régression qui permettent de calculer la consommation d'oxygène en ml h^{-1}, en fonction de l'activité motrice :

Equation de régression diurne : $V_{O_2} = 230 + 0,955\ (X - 29)$

Equation de régression nocturne : $V_{O_2} = 291 + 1,214\ (X - 29)$

2.2.2.2.3.6.3. Comparaison des paramètres des régressions diurne et nocturne (1.4.2.2.).

2.2.2.2.3.6.3.1. Les termes constants : $\bar{Y}_d$ et $\bar{Y}_n$

(d = diurne ;
n = nocturne)

$$t = (291 - 230) \sqrt{\frac{19 \cdot 17 \ (19 + 17 - 2)}{(10 + 17) \ (2256 + 948)}}$$

$$t = 21,76$$

Les termes constants des équations de régression sont très significativement différents.

2.2.2.2.3.6.3.2. Les coefficients de régression (1.4.2.4.2.).

Signification des régressions (1.4.2.4.4.) :

rapport de F_{diurne} : $F = \frac{9092}{948} \cdot 15 = 143,8$

rapport de $F_{nocturne}$: $F = \frac{6173}{2256} \cdot 17 = 46,5$

Les coefficients de régression sont hautement significatifs.

Test "t" des coefficients de régression (MATER, 1946) :

$$t = \frac{1,214 - 0,955}{\sqrt{0,0316 + 0,0063}} = 1,33 \qquad D.L. = 32$$

$$t_{0.01} = 2,75 \text{ pour } D.L. = 30$$

Les coefficients de régression ne présentent pas de différence significative (HEUSNER, 1956). Comme le coefficient de régression reste constant pendant toute la durée d'un nycthémère, cela signifie qu'une même quantité de mouvement donne lieu à une même augmentation de la consommation d'oxygène, quelle que soit l'heure de la journée. Ce résultat montre que le type d'activité enre-

gistrée est le même le jour et la nuit et que le rendement du travail musculaire reste constant.

2.2.2.2.3.6.4. Analyse de covariance des régressions diurne et nocturne.

Le calcul précédent a montré que les coefficients de régression diurne et nocturne ne sont pas différents. L'activité motrice influence la consommation d'oxygène de la même façon le jour que la nuit. L'estimation des coefficients de régréssion , à partir des mesures diurnes et nocturnes, est perturbée par l'influence du facteur nycthéméral. On peut avoir une meilleure estimation du coefficient de régression par l'analyse de la covariance. L'utilisation de ce test est justifiée, car les droites de régression peuvent être considérées comme étant parallèles et l'effet de l'activité sur la consommation d'oxygène est additif, du moins en première approximation. Le tableau V contient les différentes statistiques de l'analyse de la covariance.

TABLEAU V.

Variation	D.L.	Somme des carrés Sx^2	Somme des produits Sxy	Somme des carrés Sy^2
entre groupes	1	0	-76	33.585
à l'intérieur des groupes	34	14.161	14.626	18.469
Totale	35	14.161	14.550	52.054

Coefficient de régression intragroupe (1.4.2.6.1.) :

$$b' = \frac{14.626}{14.161} = 1,03$$

Signification de b' (1.4.2.6.2.) :

$$F = \frac{\frac{(14.626)^2}{14.161}}{18.469 - \frac{(14.626)^2}{14.161}} \quad (36 - 2 - 1) = 148$$

$F_{0.01} = 7,50 \qquad (D.L._1 = 1 \; ; \; D.L._2 = 32)$

Le coefficient de régression intragroupe est très significatif.

Coefficient de corrélation intragroupe (1.4.2.6.3.) :

$$r' = \frac{14.626}{\sqrt{14.161 \cdot 18.469}} = 0,904 \qquad D.L. = 34$$

$r_{0.01} = 0,418 \qquad D.L. = 35$

Estimation de la variance intragroupe des y (1.4.2.6.) :

$$\overline{\text{var}}\ Y = \frac{18.469 - \frac{(14.626)^2}{14.161}}{36 - 2 - 1} = 101,9$$

Estimation de la variance entre les groupes (1.4.2.6.) :

Variance entre les groupes :

$$\frac{33.585 + 15.106 - 14.949}{1} = 33.742$$

Rapport de variance F (1.4.2.6.4.) :

$$F = \frac{33.742}{101,9} = 331,1 \qquad \begin{matrix} D.L._1 = 1 \\ D.L._2 = 33 \end{matrix}$$

L'influence de l'activité étant éliminée, il subsiste une différence hautement significative entre les valeurs diurne et nocturne de la consommation d'oxygène.

2.2.2.2.3.6.5. Conclusion.

A l'aide de l'analyse de covariance, nous avons pu décomposer la variance de la consommation d'oxygène en deux parties : une partie s'explique par l'influence de l'activité et l'autre doit être attribuée à l'influence d'un facteur qui se manifeste au cours du cycle nycthéméral.

2.2.2.2.3.7. Variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos : analyse statistique des résultats d'un groupe de quatre rats.

L'analyse statistique décrite ci-dessus a été étendue à l'ensemble des résultats obtenus chez les rats 20, 30 et 32. Le tableau VI contient tous les éléments de cette étude statistique. Pour faciliter les comparaisons, nous y faisons également état des résultats du rat 31.

2.2.2.2.3.7.1. Les coefficients de corrélation.

Dans la colonne N° 2 figurent les coefficients de corrélation, estimés à l'aide de toutes les mesures obtenues chez chacun des rats. Ces coefficients sont trop variables pour que leurs fluctuations puissent être attribuées au seul hasard. En effet, le χ^2, calculé pour tester leur homogénéité, est de 16,64 pour un degré de liberté de 3. La probabilité d'obtenir au hasard un tel résultat est inférieure à 1 pour 1 000. Nous devons donc conclure qu'une influence systématique, variable d'un rat à l'autre, perturbe la corrélation entre l'activité et la consommation d'oxygène totale.

Si l'on groupe les mesures selon leur origine dans le temps, en distinguant une phase diurne et une phase nocturne (2.2.2.2.3.5.1.) et si l'on calcule les coefficients de corrélation, on obtient les valeurs inscrites dans les colonnes 5 et 8.

TABLEAU VI.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Toutes les valeurs			Phase diurne			Phase nocturne			Analyse de covariance		
Rats	r	$b \pm \sigma_b$	n	r	$b \pm \sigma_b$	n	r	$b \pm \sigma_b$	n	r	$b \pm \sigma_b$	n
20	0,84	1,12 ± 0,09	60	0,77	0,81 ± 0,09	13	0,90	0,93 ± 0,07	39	0,89	0,91 ± 0,07	52
30	0,74	0,98 ± 0,09	52	0,95	0,85 ± 0,07	20	0,89	0,81 ± 0,07	30	0,92	0,83 ± 0,05	50
31	0,54	1,00 ± 0,23	48	0,95	0,96 ± 0,08	17	0,86	1,21 ± 0,18	19	0,90	1,03 ± 0,08	36
32	0,88	1,53 ± 0,11	53	0,84	1,28 ± 0,22	16	0,90	1,33 ± 0,11	35	0,90	1,32 ± 0,09	51
	Test d'homogénéité											
	$\chi^2 = 16,64$			$\chi^2 = 6,55$			$\chi^2 = 0,46$			$\chi^2 = 0,76$		
	D.L. = $3 \alpha < 0.001$			D.L. = $3 \alpha > 0.05$			D.L. = $3 \alpha > 0.90$			D.L. = $3 \alpha > 0.90$		
	non homogène			$\bar{r} = 0,907$			$\bar{r} = 0,894$			$\bar{r} = 0,905$		

Pour chaque phase, les coefficients de corrélation sont homogènes, comme l'attestent les valeurs des χ^2 consignées dans le tableau VI. L'homogénéité de ces coefficients nous autorise à calculer un coefficient de corrélation moyen pour chaque phase :

$$\bar{r}_{diurne} = 0,907 \qquad \text{et} \qquad \bar{r}_{nocturne} = 0,894$$

Les coefficients de corrélation moyens correspondant aux deux phases du cycle nycthéméral sont égaux. La distinction d'une phase diurne et d'une phase nocturne permet donc d'éliminer l'influence systématique qui perturbe la relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène, établie pour tout le cycle nycthéméral. La colonne 11 contient les coefficients de corrélation intragroupe, estimés par covariance. Ils sont parfaitement homogènes : $\bar{r} = 0,905$.

2.2.2.2.3.7.2. Les coefficients de régression.

L'estimation du coefficient de régression entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène, faite à l'aide de toutes les mesures effectuées au cours de 24 heures, est faussée par la manifestation d'une influence systématique sur la consommation d'oxygène au cours du cycle nycthéméral.

Pour tenir compte de cette influence, nous calculons les coefficients de régression pour les phases diurne et nocturne (colonnes 6 et 9). Comme les coefficients de regression diurne et nocturne ne présentent aucune différence significative entre eux, nous estimons le coefficient de régression, commun aux deux phases, par l'analyse de covariance. La colonne 12 montre que ces coefficients varient d'un rat à l'autre. C'est à l'aide de ces coefficients de régression que nous calculons la consommation d'oxygène de repos.

2.2.2.2.3.7.3. Différence entre les niveaux diurne et nocturne de la consommation d'oxygène de repos calculée.

A l'aide des équations de régression diurne et nocturne, nous calculons les consommations d'oxygène de repos moyennes pour chaque phase, Les valeurs obtenues et les erreurs-types sont reproduites dans le tableau VII. Une simple comparaison des valeurs diurne et nocturne montre qu'elles sont différentes, les valeurs nocturnes étant plus élevées que les valeurs diurnes. L'analyse de covariance permet de tester si les différences de niveaux sont significatives, en

TABLEAU VII.

Consommation d'oxygène de repos.

Rat	20			30			31			32		
phase	calculée	n_c	mesurée	n_o	calculée	n_c	mesurée	n_o	calculée	n_c	mesurée	n_o	calculée	n_c	mesurée	n_o
diurne	259 ± 5	13	257 ± 3	17	224 ± 3	20	226 ± 2	18	199 ± 3	17	202 ± 3	16	229 ± 3	16	230 ± 2	24
nocturne	314 ± 4	39	305 ± 6	8	257 ± 3	30	247 ± 4	8	261 ± 4	19	263 ± 7	19	257 ± 5	35	262 ± 6	21
Différence entre les niveaux calculés nocturne et diurne en p.100	21,1				14,7				31,1				12,4			
F	83 $\alpha < 0.01$				109 $\alpha < 0.01$				331 $\alpha < 0.01$				37 $\alpha < 0,01$			

n_c = nombre de mesures ayant servi au calcul de la droite de régression.

n_o = nombre de mesures directes.

calculant le rapport "F" de la "variance résiduelle entre groupes" à la "variance résiduelle intragroupe" (1.4.2.6.4.). Les rapports calculés, représentés en bas du tableau VII, montrent que toutes les différences sont très significatives. Ces différences ramenées à la valeur diurne de la consommation d'oxygène de repos sont variables d'un animal à l'autre ; elles sont comprises entre 12 et 31 pour 100.

2.2.2.2.3.7.4. Comparaison entre les valeurs calculées et les valeurs mesurées de la consommation d'oxygène de repos.

On vérifie expérimentalement les conclusions de l'analyse statistique, en comparant les valeurs calculées de la consommation d'oxygène de repos aux valeurs obtenues par mesure directe de la consommation d'oxygène de repos. Ces comparaisons sont faites en tenant compte des phases diurne et nocturne. Ces différentes valeurs, avec leurs erreurs-types, sont consignées dans le tableau VII. L'examen détaillé de chaque couple de valeurs, pris à l'intérieur d'une phase, montre l'accord parfait entre les valeurs calculées et mesurées.

2.2.2.2.3.7.5. Discussion.

La comparaison des erreurs commises sur les valeurs calculées de la consommation d'oxygène aux erreurs expérimentales, dont sont entachées les mesures directes, montre qu'elles sont du même ordre de grandeur, soit 2 pour 100. Les valeurs calculées sont donc aussi précises que les mesures directes. Ce fait prouve que la mesure de l'activité est suffisamment précise et n'introduit pas d'erreur supplémentaire. La méthode d'évaluation indirecte du métabolisme de repos permet donc de connaître d'une façon précise la consommation d'oxygène de repos d'un rat, même si ce dernier n'est jamais au repos. Elle présente donc un intérêt pratique important dans l'étude du métabolisme de base.

Comme l'erreur-type de la consommation d'oxygène, corrigée de l'effet de l'activité motrice et du facteur nycthéméral, est du même ordre de grandeur que l'erreur instrumentale, on peut conclure que les facteurs "activité motrice" et "cycle nycthéméral" expliquent à eux seuls toute la variabilité de la consommation d'oxygène au cours des 24 heures.

Nous pouvons alors préciser davantage la relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène dans le temps. La consommation d'oxygène totale se décompose en deux parties :

1. La consommation d'oxygène de repos qui est elle-même une fonction du temps,

2. l'extra-consommation d'oxygène, provoquée par l'activité motrice.

Ajoutons qu'une même quantité de mouvement donne lieu à une même augmentation de la consommation d'oxygène, quelle que soit l'heure de la journée. En effet, le coefficient de régression entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène est constant durant tout le cycle nycthéméral (HEUSNER, 1956). Ces observations peuvent être représentées par les relations suivantes :

Consommation d'oxygène totale : $\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_{\circ O_2} + b\,x$

Consommation d'oxygène de repos : $\dot{V}_{\circ O_2} = f(t)$

Ces résultats ont été retrouvés chez d'autres rats à l'aide de l'appareil de mesure de la consommation d'oxygène décrit dans la première partie (HEUSNER, 1962).

2.2.2.2.3.7.6. Evolution de la consommation d'oxygène de repos calculée au cours du cycle nycthéméral.

Pour préciser la fonction entre l'heure de la journée et la consommation d'oxygène de repos, nous la calculons pour chaque heure à l'aide du coefficient de régression estimé par covariance. La figure 19 montre l'évolution du métabolisme de repos au cours du nycthémère, ainsi que les valeurs expérimentales de 15 minutes, obtenues chez l'animal immobile. Les deux séries de points se confondent, ce qui confirme la validité de l'extrapolation à activité nulle par le calcul de régression.

Les courbes obtenues chez les quatre rats présentent, toutes, la variation nycthémérale : le jour, le métabolisme de repos est bas, la nuit il est élevé.

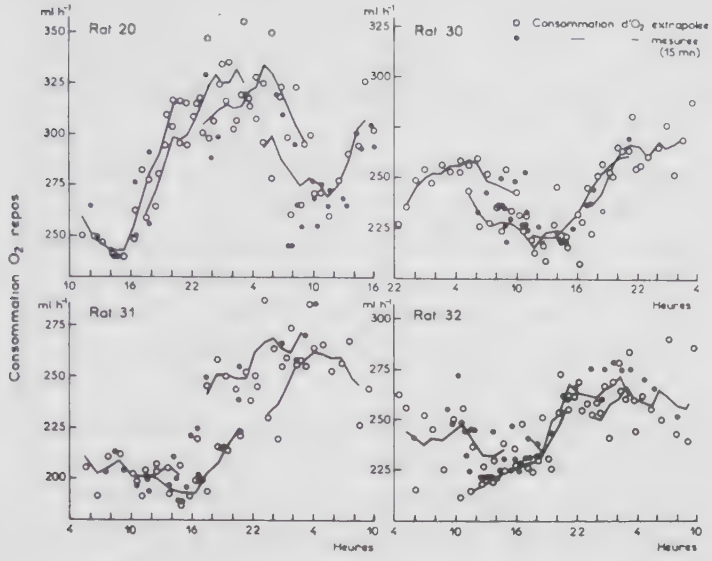


Figure 19.

2.2.2.2.3.7.7. Conclusion générale.

Les résultats de l'analyse statistique montrent qu'il y a chez le rat une variation nycthémérale de la consommation d'oxygène non liée aux mouvements. Nous sommes là en présence d'une manifestation de la vie végétative.

Les mesures de l'activité motrice ont une signification énergétique. Elles peuvent être utilisées dans l'analyse de la variance de la consommation d'oxygène totale. En effet, la méthode statistique d'évaluation du métabolisme de repos que nous avons décrite donne les mêmes résultats que les mesures directes du métabolisme de repos. L'intérêt de cette méthode réside dans sa généralité : elle peut être utilisée, quel que soit l'état d'agitation du rat. Elle est indispensable dans l'étude des facteurs qui agissent simultanément sur le métabolisme de repos et sur l'activité, car elle permet de séparer statistiquement ces différentes influences.

2.2.3. Détermination directe de la consommation d'oxygène de repos.

2.2.3.1. Introduction.

2.2.3.1.1. Problème de la mesure directe du métabolisme de repos.

Le comportement moteur, polyphasique, du rat rend la mesure de la consommation d'oxygène de repos très difficile (KLEIBER, 1961).

Chez l'animal non entraîné aux conditions expérimentales, les phases de repos de longue durée sont rares et les méthodes classiques de mesures de la consommation d'oxygène ne permettent pas de faire des mesures de courte durée. Si l'on veut connaître la consommation d'oxygène de repos du rat, il faut que les mesures soient suivies et suffisamment courtes, il faut donc une technique de mesure automatique permettant d'enregistrer la consommation d'oxygène.

Afin de pouvoir choisir une durée de mesure de la consommation d'oxygène adaptée au comportement moteur du rat, nous avons fait l'étude préliminaire suivante. Nous avons relevé toutes les phases de repos enregistrées pendant 300 heures d'expérience et déterminé leur durée. Sur ces 300 heures, il y a 98 heures de repos, se répartissant en 307 phases bien délimitées. La figure 20 montre la courbe de répartition des phases de repos, groupées selon leur durée. La courbe présente un maximum très net pour la durée de repos de 6 minutes. Elle montre que les phases de repos deviennent de plus en plus rares au fur et à mesure que leur durée augmente. En particulier, les phases de repos d'une heure ou plus sont très rares, leur fréquence relative étant de 4,4 pour 100.

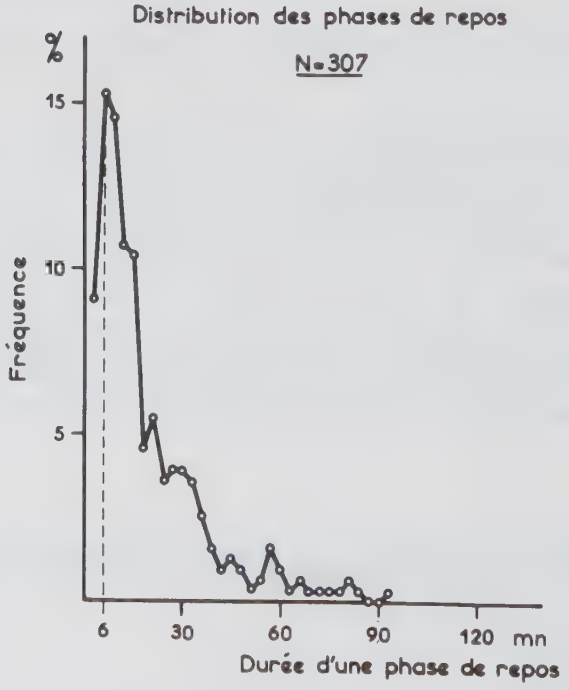


Figure 20.

Il ressort de l'examen de cette distribution des phases de repos que les mesures de trois minutes de la consommation d'oxygène peuvent être faites pendant pratiquement toutes les phases de repos. C'est donc la durée de trois minutes que nous adoptons pour les mesures de la consommation d'oxygène (voir la description technique 1.1.).

2.2.3.1.2. Possibilités d'étude.

Une technique d'enregistrement presque continu de la consommation d'oxygène offre des possibilités d'étude nouvelles. Elle permet une description plus fidèle de l'évolution dans le temps de la consommation d'oxygène. L'enregistrement simultané de la consommation d'oxygène et des mouvements de l'animal permet de séparer les mesures de la consommation d'oxygène de repos des autres mesures ; de cette façon, on peut directement suivre l'évolution de la consommation d'oxygène de repos au cours de l'expérience.

La mise au point de cette technique, aussi longue et délicate qu'elle ait pu être, était une étape qu'il a fallu franchir : en effet, une étude des facteurs responsables de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos n'est pas concevable sans l'obtention de tracés détaillés de la consommation d'oxygène.

2.2.3.1.3. Moyens d'analyse statistique.

Les expériences qui consistent à faire des mesures de courte durée pendant des périodes prolongées conduisent à rassembler un nombre considérable de données numériques. Pour dégager les conclusions d'un tel matériel expérimental, il faut utiliser les méthodes d'analyse statistique adaptées aux grands nombres. Pour que les descriptions soient aussi concises que possible, nous présentons les résultats sous forme de distributions.

2.2.3.2. Méthode expérimentale.

Pour rendre le matériel biologique plus homogène, nous utilisons des rats frères. Ainsi les rats 111, 112, et 113 sont nés le 5 février 1958, ils ont été isolés et placés à 28°C le 24 Mai 1958. Les rats 118, 120 et 122 sont nés le 25 Mai 1958 et ont été placés à 28°C le 12 Décembre 1958.

Les mesures, dont nous rapportons les distributions, ont été faites avec les rats 118, 120 et 122. Chaque rat a été soumis à trois expériences, chacune d' une durée moyenne de 32 heures. Tous les enregistrements ont débuté le soir entre 16 et 18 heures ; la durée prolongée des expériences permet de diminuer l'effet de la mise en cage. Les mesures ont été effectuées entre le 2 Avril 1959 et le 11 Mai 1959 pour diminuer l'influence de la saison (2.3.5.).

2.2.3.3. Résultats expérimentaux : analyse statistique.

2.2.3.3.1. Distribution des mesures de trois minutes de la consommation d'oxygène.

Les consommations d'oxygène de chaque expérience sont d'abord classées par ordre croissant, puis groupées dans des classes, dont l'intervalle a été fixé en tenant compte des points suivants :

1. L'intervalle de classe doit être supérieur aux erreurs instrumentales (FAVERGE, 1954 ; DIXON et MASSEY, 1957).

2. Plus l'intervalle de classe est petit et moins le groupement influence le calcul statistique. En effet, la "correction de SHEPPARD" qui tend à corriger l'effet du groupement a comme expression $\frac{i^2}{12}$ (FAVERGE, 1954), où "i" représente l'intervalle de classe. Nous avons choisi la valeur de 20 ml/ heure comme intervalle de classe, il représente 10 pour 100 de la plus petite valeur mesurée.

Ce groupement une fois effectué, on construit l'histogramme qui est une image de l'ensemble des valeurs, en portant, en abscisse, les limites des différentes classes et, en ordonnée, le nombre de valeurs que renferme chaque classe.

2.2.3.3.1.1. Résultats obtenus chez le rat 122.

Nous voyons sur la figure 21 un histogramme de 792 mesures de la consommation d'oxygène, enregistrées pendant la deuxième expérience (4.5.59) chez le rat 122. Cette expérience commence à 17 heures et finit le surlendemain vers 9 heures. Elle se prolonge donc pendant deux nuits et une journée, soit 40 heures consécutives. Au début de l'expérience, le poids du rat est de 250 g et à la fin de 225 g. L'animal a perdu 25 g au cours de ce jeune prolongé, soit en moyenne

$\frac{25}{40}$ = 0,625 g/heure. Cette perte de poids est du même ordre que celle observée par CUMMING et MORRISON (1960) chez un rat de même poids.

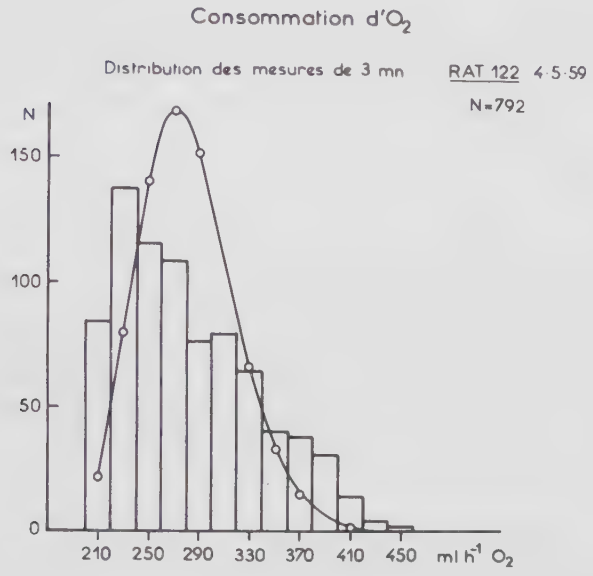


Figure 21.

Les consommations d'oxygène se situent entre 200 ml h^{-1} et 460 ml h^{-1}, ce qui représente une amplitude de 260 ml h^{-1}, l'amplitude en terme de statistique étant l'écart entre le niveau minimum et le niveau maximum (LISON, 1958). Cependant, il n'y a que 6,3 pour 100 de mesures pendant lesquelles le rat a doublé la consommation d'oxygène la plus faible.

En examinant le graphique, on est d'emblée frappé par la dissymétrie très marquée de l'histogramme. En effet, il n'y a qu'une seule classe située à gauche de la classe dont l'effectif est maximum, classe appelée "le mode". Les autres onze classes, dont les effectifs diminuent régulièrement, sont toutes situées à droite.

On peut traduire cette dissymétrie par le rapport du nombre de classe N_a, renfermant les valeurs supérieures à la moyenne, au nombre de classes N_b, qui contiennent les valeurs inférieures à la moyenne : $S_n = \frac{N_a}{N_b}$ (SOLLBERGER, 1960). Si la distribution est symétrique, $S_n = 1$. Ce rapport est de 9/3 = 3 dans le cas de la distribution présente.

2.2.3.3.1.2. Résultats de toutes les expériences faites chez les rats 118, 120 et 122.

Ce type de distribution est-il commun aux différents rats étudiés ? Sur le plan des données numériques, la dissymétrie de la courbe de répartition se manifeste par :

1. Une différence entre le mode et la moyenne de distribution ; dans le cas présent, la moyenne doit être supérieure au mode qui n'occupe pas le centre de l'intervalle de variation.

2. Un rapport S_n supérieur à 1.

Le tableau VIII rend compte des résultats d'autres expériences, faites dans des conditions rigoureusement identiques.

Dans tous les cas, la moyenne est supérieure au mode. Les rapports S_n sont plus grands que 1. Les modes se placent toujours plus près de la valeur minima que de la valeur maxima de la consommation d'oxygène. Toutes les expériences ont donné naissance à une distribution dissymétrique des mesures.

Les coefficients de variation sont sensiblement constants ; cela indique que les moyennes et les écarts-type ont tendance à varier dans le même sens ; plus la moyenne est élevée, plus l'écart-type est grand.

2.2.3.3.1.3. Discussion.

La dissymétrie de la distribution des mesures de trois minutes de la consommation d'oxygène, signalée aussi par BRAMANTE (1961), mérite quelques commentaires. On pourrait être tenté de l'expliquer par l'horaire des expériences. En effet, pour mieux mettre en évidence la variation nycthémérale, les expériences, dont il est question ici, commencées le soir, se prolongent pendant la journée du lendemain et la nuit suivante. De cette façon, nous diminuons l'influence des manifestations qui suivent la mise en expérience de l'animal et nous enregistrons l'augmentation de la consommation d'oxygène de repos pendant la deuxième nuit. Comme le rat présente un cycle nycthéméral, caractérisé par un niveau nocturne de la consommation d'oxygène plus élevé que le niveau diurne, la phase nocturne étant représentée deux fois, il faudrait trouver plus de valeurs élevées que de valeurs faibles. Or, on observe précisément le contraire. Ce facteur "durée des expériences" intervient, mais en agissant dans le sens opposé ; il ne pourra donc pas être retenu pour expliquer la dissymétrie de la courbe de répartition.

Que la distribution observée ne soit pas conforme à une distribution de GAUSS, appelée aussi distribution normale, n'est pas surprenant, si l'on examine les conditions dans lesquelles un phénomène donne naissance à une distribution normale. En effet, les phénomènes, qui sont répartis suivant une courbe de GAUSS, "sont commandés par une multiplicité de causes fortuites, indépendantes les unes des autres, chacune n'exerçant qu'une action infime en soi sur le phénomène considéré dans son ensemble" (GNEDENKO et KHINTCHINE, 1960). Si l'on compare ce mode d'action de facteur à celui des facteurs qui agissent sur la consommation d'oxygène, on voit apparaître des différences fondamentales. La consommation d'oxygène est bien la somme d'un nombre infini de réactions élémentaires, mais parmi les multiples facteurs dont elle dépend, il y en a dont l'action est importante.

1. L'action de l'activité sur la consommation d'oxygène est systématique, car elle ne peut donner lieu qu'à une augmentation de la consommation d'oxygène de repos. Son effet sur le métabolisme de repos est loin d'être négligeable. Ce facteur "activité" n'est pas fortuit, car le rat a un comportement moteur soumis au rythme nycthéméral. L'action de ce facteur "activité" n'est pas indépendante des autres facteurs, tels que la température centrale et le jeûne, par exemple, et, une fois de plus, ces facteurs agissent sur la consommation d'oxygène.

2. Le mode d'action de la température centrale n'est pas non plus conforme au schéma théorique : les valeurs ne sont pas dues au hasard, car la température centrale du rat est réglée.

Peut-on rattacher la distribution observée à une distribution théorique qui correspond à un "modèle mathématique" bien défini ? Comme l'allure de la distribution rappelle celle d'une distribution de POISSON (HOSEMANN, 1949), nous avons calculé la courbe de POISSON, en utilisant comme variable indépendante les valeurs centrales des différentes classes et comme variable dépendante les fréquences respectives des valeurs centrales. Pour ce faire, nous avons posé la valeur centrale de la première classe égale à zéro, celle de la seconde égale à 1 et ainsi de suite. La courbe calculée est tracée dans l'histogramme (Fig. 21).

La comparaison, au moyen du test χ^2, de la distribution observée à la distribution théorique, montre que les deux sont très différentes. En effet, le χ^2 (1.4.2.1.4.), calculé pour la seule différence entre les effectifs des premières classes est de 180, valeur qui, à elle seule, permet de rejeter l'hypothèse d'une distribution de POISSON.

La distribution des mesures de 3 minutes de la consommation d'oxygène

ne correspond donc ni à la distribution de POISSON, ni à une distribution normale.

Il ne faut pas perdre de vue ces conclusions, quand il s'agit de soumettre les valeurs ainsi distribuées à une analyse statistique, car la plupart des tests ne sont vraiment efficaces qu'appliqués à des valeurs distribuées normalement.

2.2.3.3.2. Effet de la durée de la mesure sur la forme de la distribution des mesures de la consommation d'oxygène.

Comme nous ramenons la mesure de la consommation d'oxygène à l'heure, quelle que soit la durée réelle, il nous semble utile d'étudier la distribution des mesures horaires expérimentales de la consommation d'oxygène. Une mesure de courte durée renseigne sur l'oxygène utilisé dans des conditions physiologiques données, soit le repos, soit l'activité par exemple. De telles mesures sont indispensables au physiologiste qui étudie les facteurs de la consommation d'oxygène. Une mesure de longue durée donne au contraire une estimation des besoins physiologiques plus proche de la réalité. Elle intéresse davantage le nutritionniste.

La question que nous nous posons est de savoir si la mesure de courte durée de la consommation d'oxygène, tous les autres facteurs physiologiques étant connus, peut remplacer une mesure de longue durée.

Les volumes d'oxygène horaires sont déterminés en additionnant 20 mesures consécutives de trois minutes. Le nombre de mesures horaires par animal est trop faible pour tracer une courbe de fréquence vraiment représentative. Nous mélangeons les résultats des trois rats frères (118,120 et 122). Pour tenir compte de la différence de poids entre les animaux, nous exprimons la consommation d'oxygène en litre par mètre carré de surface corporelle du rat et par heure ($l\ m^{-1}\ h^{-2}$). L'évaluation de la surface du rat est théorique et se fait à l'aide de la formule de MEEH (1879) :

$$S_m 2 = k\ P_{kg}^{2/3}$$

dans laquelle nous posons k égal à 10. Le poids P est la moyenne des poids déterminés au début et à la fin des expériences.

Nous reviendrons sur la justification de l'emploi de la formule de MEEH dans le chapitre consacré à la loi des surfaces (2.5.).

Les deux catégories de mesures, celles d'une heure et celles de trois minutes, ont été groupées dans des classes dont l'intervalle est de 0,5 $l.m^{-2} h^{-1}$ (10 pour 100 de la valeur la plus faible).

Pour avoir rapidement une idée de la forme des deux distributions, nous avons construit les courbes des fréquences cumulées. Mais au lieu de tracer les courbes dans un système de coordonnées ordinaires, nous avons employé des coordonnées, dont l'axe des ordonnées est divisé en unités proportionnelles aux probabilités théoriques de la courbe de GAUSS (DIXON et MASSEY, 1957). Grâce à cette représentation, la courbe des fréquences cumulées d'une distribution normale est transformée en une droite qui coupe l'axe des abscisses (droite de HENRY).

La figure 22 montre les deux courbes ainsi construites. Les deux populations de valeurs se distinguent aisément; Les points correspondant aux mesures horaires s'alignent sensiblement le long d'une droite, alors que les points de la distribution des mesures de trois minutes dessinent une courbe qui présente une cassure.

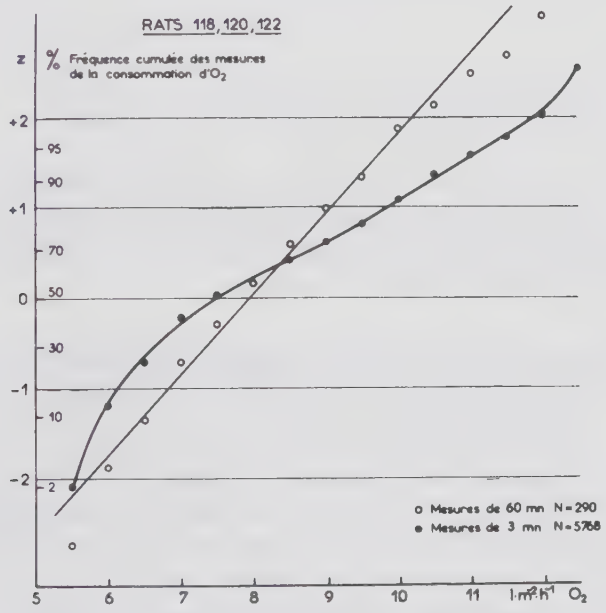


Figure 22.

Les deux distributions ont en commun la classe inférieure. Les valeurs les plus faibles, observées pendant trois minutes, ne diffèrent pas des mesures horaires. Ces mesures correspondent à des valeurs de repos.

Les sept premières classes renferment 62pour 100 de chaque population de valeurs. La différence entre les deux types de mesures porte essentiellement sur les effectifs des classes supérieures.

La valeur moyenne des deux distributions est la même ($7,88 l m^{-2} h^{-1}$), l'écart-type des mesures horaires est de $1,14 l m^{-2} h^{-1}$, celui des mesures de trois minutes est de $1,78 l m^{-2} h^{-1}$. Le coefficient de variation des mesures horaires est de 14,5 pour 100, celui des mesures de trois minutes est de 22,6 pour 100.

La droite tracée à travers les points de la distribution des valeurs horaires a été construite de la façon suivante.

Nous avons calculé la fonction de GAUSS (1.4.2.1.1.) en utilisant la moyenne et l'écart-type des valeurs horaires comme paramètres de la courbe.%

Les fréquences calculées par classe ont été cumulées et portées en graphique. Nous avons vérifié s'il est légitime d'ajuster cette distribution théorique à la distribution observée par le calcul du χ^2 (1.4.2.1.4.). La valeur du χ^2 est de 12,63, D.L. = 10. La probabilité d'obtenir cette valeur est comprise entre 20 et 30 pour 100. La différence entre les deux distributions n'est donc pas significative.

L'augmentation de la durée de mesure de la consommation d'oxygène transforme la distribution dissymétrique en une distribution normale. Ce résultat est important, car il montre que l'on peut soumettre les mesures horaires de la consommation d'oxygène aux tests statistiques classiques.

Cette transformation de la distribution peut être expliquée de la manière suivante. Parmi les mesures de trois minutes, on peut distinguer deux catégories :

Une première catégorie, qui comprend les mesures faites pendant les périodes de repos du rat, représente environ 35 pour 100 de l'effectif total des mesures ;

Une deuxième catégorie contient les mesures pendant lesquelles l'animal a plus ou moins bougé.

En d'autres termes, la population des mesures de trois minutes n'est pas homogène. Or, comme il résulte de l'examen de la courbe de répartition des phases de repos (Fig. 20), plus la durée de mesure augmente, plus il y a de chance qu'une mesure comporte une phase d'activité ; de sorte que, pour les mesures horaires, presque toutes les valeurs sont affectées par l'activité, mais à des degrés variables.

Par conséquent, pour les mesures de trois minutes, l'activité se comporte comme un facteur systématique. Au contraire, pour les mesures horaires, l'activité tend à se comporter sur le plan statistique comme un facteur aléatoire. A l'alternative "activité ou pas d'activité" se substitue l'alternative "plus ou moins d'activité". Par conséquent, si la durée de la mesure augmente, le mode d'action du facteur activité devient davantage conforme au mode d'action théorique des facteurs donnant naissance à une distribution normale.

En conclusion, il apparaît que la durée des mesures modifie la forme de la distribution des valeurs expérimentales. Par contre, les mesures de repos déterminées, soit pendant une heure, soit pendant trois minutes, sont du même ordre. Du point de vue physiologique, on peut donc remplacer les mesures de longue durée par des mesures de trois minutes, à condition toutefois que la technique de mesure utilisée permette de déterminer les faibles volumes d'oxygène consommés en trois minutes, avec une précision suffisante. Il n'y a donc pas de raison d'ordre physiologique pour adopter les mesures de longue durée plutôt que celles de courte durée, comme BENEDICT semble l'avoir pensé (1938).

2.2.3.3.3. Décomposition de la variance de la consommation d'oxygène suivant deux sources de variation : l'activité motrice et l'heure de la journée.

2.2.3.3.3.1. Résultats obtenus chez le rat 122.

Dans l'exemple de l'analyse de variance que nous décrivons, nous utilisons les mesures de la consommation d'oxygène de l'expérience du 4.5.59, faite chez le rat 122.

Nous sélectionnons les consommations de repos, en juxtaposant les enregistrements des volumes d'oxygène et ceux de l'activité. Toutes les valeurs d'oxygène inscrites pendant des phases de repos sont mises à part. Les valeurs de repos sont classées de la même façon que les valeurs globales. L'histogramme des mesures de repos est représenté en hachuré sur la figure 23.

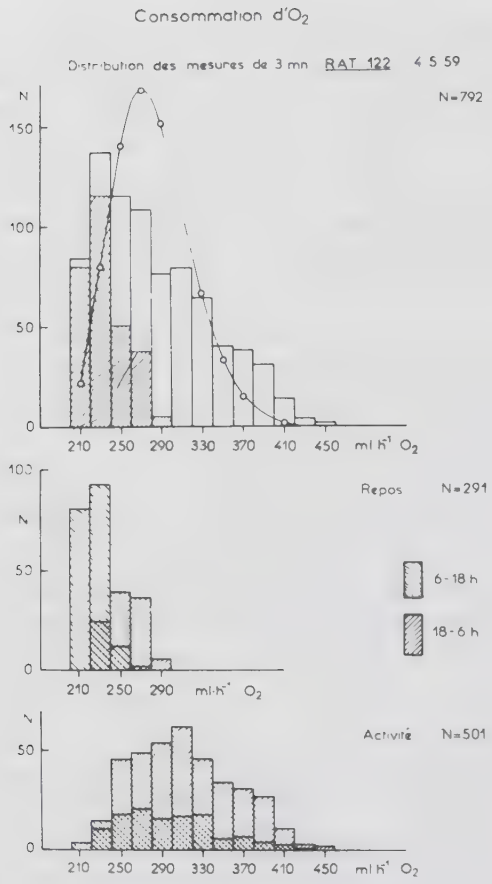


Figure 23.

La distribution des valeurs de repos est encore dissymétrique. L'amplitude est réduite : les valeurs s'échelonnent de 200 ml h^{-1} à 300 ml h^{-1} ($\bar{V}_{O_2}$ = 232 ± 20 ml h^{-1}).
Le coefficient de variation est de 11 pour 100 ; ce coefficient est de 20 pour 100 pour les mesures globales de la consommation.

L'élimination des mouvements réduit la dispersion des mesures, mais cette dispersion reste encore supérieure aux fluctuations des erreurs instrumentales.

L'ensemble des mesures d'une expérience est subdivisée en quatre groupes comprenant :

1. Les mesures provenant des phases de repos diurnes de 6 à 18 heures.

2. Les mesures provenant des phases de repos nocturnes de 18 à 6 heures.

3. Les mesures faites pendant les phases d'activité diurnes.

4. Les mesures faites pendant les phases d'activité nocturnes.

Nous construisons l'histogramme de chaque groupe de valeurs. La figure 23 reproduit les différentes distributions. La surface de l'histogramme de toutes les valeurs est égale à la somme des surfaces des histogrammes des quatre groupes. On peut faire les constatations suivantes :

1. Les valeurs de la consommation d'oxygène de repos se groupent en deux lots différents, selon l'heure du jour. Les valeurs nocturnes sont plus élevées ($\bar{\dot{V}}_{O_2}$ = 251 ± 16 ; N = 105) que les valeurs diurnes ($\bar{\dot{V}}_{O_2}$ = 221 ± 13 ; N = 186). Cette différence est hautement significative. L'analyse de variance (1.4.2.3.) permet de calculer un rapport de variance "F" égal à 307 ($D.L._1$ = 1 ; $D.L._2$ = 289). La durée totale des phases de repos diurnes est de 9 heures 18 minutes, celle des phases nocturnes de 5 heures. Mais en tenant compte du fait que l'expérience comprend 2 nuits et 1 journée, on calcule une durée de repos moyenne par heure, qui est de 35 minutes entre 6 et 18 heures et de 13 minutes entre 18 et 6 heures. Le coefficient de variation de la consommation d'oxygène de repos nocturne est de 6,5 pour 100, le coefficient de variation diurne est de 6,0 pour 100.

2. Les valeurs de la consommation d'oxygène qui accompagnent les phases d'activité s'échelonnent entre 200 et 460 ml h^{-1}, l'amplitude est sensiblement constante le jour et la nuit, mais la durée des phases d'activité est plus grande la nuit. La comparaison des valeurs moyennes nocturnes et diurnes n'a pas de sens, car ces valeurs globales de la consommation d'oxygène renferment également les valeurs de l'oxygène de repos, qui présentent déjà une différence significative.

En conclusion, l'élimination des mesures de la consommation d'oxygène, faites pendant les phases d'activité, puis le groupement des valeurs restantes en une période diurne et une période nocturne, permet de réduire le coefficient de variation des mesures de la consommation d'oxygène, qui passe de 20 à 6 pour 100. On obtient donc une valeur de plus en plus définie de la consommation d'oxygène. Mais cette valeur n'est définie que pour une phase bien déterminée du rythme nycthéméral. En effet, les mesures de la consommation d'oxygène de repos diurne et nocturne sont significativement différentes.

2.2.3.3.3.2. Résultats obtenus chez un groupe de trois rats.

Les résultats de 9 expériences, faites chez les rats 118, 120 et 122,

sont traités de la même façon. Le tableau IX reproduit les moyennes générales de la consommation d'oxygène de repos, les moyennes diurnes et nocturnes, avec leurs écarts-types respectifs. Dans tous les cas, la différence entre la consommation d'oxygène de repos diurne et la consommation d'oxygène de repos nocturne est très significative. Pour tester rapidement ces différences entre les moyennes, nous appliquons le "test de signification de la différence entre deux moyennes d'échantillons appareillés" (FAVERGE, 1954 ; DIXON et MASSEY, 1957). Ce test peut s'appliquer ici, car un couple de valeurs provient d'un même rat.

Nous posons :

$$d = \bar{\dot{V}}_{O_2 n} - \bar{\dot{V}}_{O_2 d}$$

n = nocturne
d = diurne.

et nous testons si d est significativement différent de zéro.

$$t = \frac{d}{\sigma_{\bar{d}}} = 6,12 \qquad t_{0.01} = 3,36$$

D.L. = 8 D.L.=8

La différence est hautement significative.

Ces résultats confirment donc les conclusions de l'analyse de la covariance entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène, à savoir que la consommation d'oxygène de repos n'est pas la même le jour et la nuit.

2.2.3.3.4. Comparaison de la consommation d'oxygène totale à la consommation d'oxygène de repos : importance du facteur "activité".

La figure 24 montre les histogrammes des mesures globales et des valeurs de repos de la consommation d'oxygène.

L'histogramme des mesures horaires de la consommation d'oxygène globale est construit à l'aide des valeurs de 11 rats. Il s'agit des rats N° 20, 30, 31, 32 110, 111, 112, 113, 118, 120, et 122. Chaque rat a été étudié pendant au moins deux cycles nycthéméraux complets. La durée totale des expériences est de 699 heures. La consommation d'oxygène globale moyenne est de 7,68 l m^{-2} h^{-1}, son

TABLEAU IX.

Métabolisme de repos.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		6°° - 18°° heures			18 °° - 6°° heures			Total			
Rats	Date	$\bar{m}$	σ (')	N	$\bar{m}$	σ	N	$\bar{m}$	σ	N	P_m
118	14.4.59	272,4	11,67	139	285,0	16,33	94	277,0	15,07	233	272
	20.4.59	239,5	12,58	99	271,3	12,67	92	255,0	20,20	191	260
	29.4.59	249,7	18,17	126	262,7	18,17	73	254,6	19,18	199	260
120	9.4.59	278,8	19,23	84	294,6	19,23	87	286,8	20,79	171	310
	16.4.59	296,5	30,66	142	327,9	47,9	78	307,6	40,60	220	290
	22.4.59	265,7	12,58	74	298,6	10,91	22	273,2	18,40	96	280
122	27.4.59	239,5	13,33	212	262,2	15,35	235	251,5	17,37	447	257
	4.5.59	220,6	13,44	186	251,3	15,74	105	231,7	20,35	291	238
	11.5.59	215,5	12,40	112	251,7	13,82	36	224,2	20,16	148	237

(') Ecart-type.

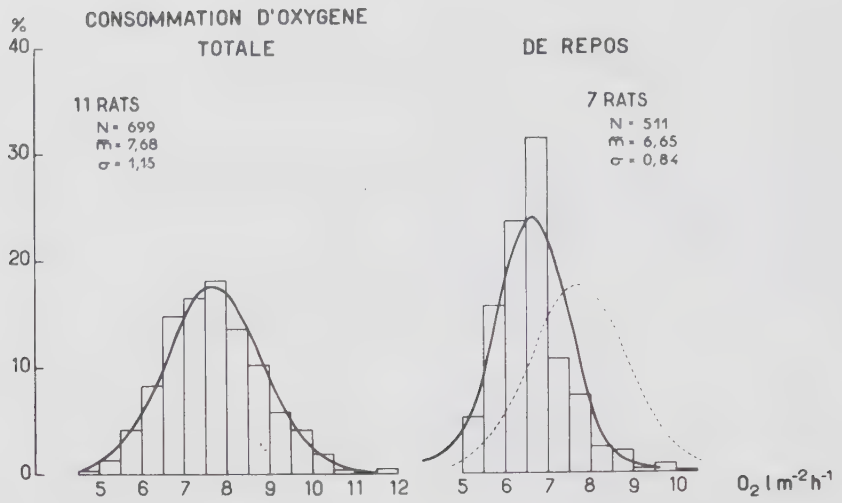


Figure 24.

écart-type est de 1,15 l m^{-2} h^{-1}. Le coefficient de variation est donc de 15 pour 100.

A cet histogramme, nous avons ajusté la courbe de répartition théorique, calculée en remplaçant les paramètres de l'équation de GAUSS (1.4.2.1.1.) par leur valeur estimée à partir de la distribution expérimentale ($\bar{m} = 7,68$; $\sigma = 1,15$). La courbe ainsi calculée est tracée dans l'histogramme.

Nous comparons les effectifs théoriques des différentes classes aux effectifs observés au moyen du test χ^2. Les classes extrêmes de chaque côté de la distribution, dont les effectifs sont trop faibles pour le test χ^2, sont condensés en deux classes. La valeur du χ^2, calculée est de 11,31, le degré de liberté est de 11. La probabilité pour trouver cette valeur est comprise entre 30 et 50 pour 100. Les deux distributions ne présentent donc pas de différence significative.

A côté de l'histogramme des mesures horaires de la consommation d'oxygène totale, figure la distribution des valeurs de la consommation d'oxygène de repos. Pour rendre les deux catégories de valeurs comparables, en ce qui concerner la durée de la mesure, nous déterminons pour chaque heure le niveau moyen du métabolisme de repos, à partir de toutes les mesures de trois minutes, faites pendant les phases de repos survenues pendant une heure. Dans cette distribution, les valeurs des rats 20, 30, 31 et 32 ne sont pas représentées, car, chez ces animaux, nous n'avions pas encore pu enregistrer la consommation d'oxygène de trois minutes en trois minutes.

La distribution des mesures de repos de la consommation d'oxygène présente les statistiques suivantes: la moyenne est de 6,65 $lm^{-2}\ h^{-1}$, l'écart-type est de 0,84, ce qui donne un coefficient de variation de 12,6 pour 100. Ce coefficient reste élevé, si on le compare à celui des mesures globales qui est de 15 pour 100.

Nous calculons encore la distribution de GAUSS, a l'aide des paramètres expérimentaux. La comparaison de la distribution théorique à la distribution observée montre que la différence est hautement significative ($\chi^2 = 43,85$; D.L. = 1 ; $p < 0.001$). La distribution des mesures de la consommation d'oxygène de repos n'est pas normale. Ce résultat ne nous surprend pas, car la distribution n'est pas homogène ; elle renferme les valeurs diurnes et nocturnes de la consommation d'oxygène de repos, qui sont différentes. Mais on aurait pu s'attendre à une distribution bimodale.

En effet, la projection sur un axe, représentant l'origine de la variable "temps" d'un phénomène périodique, caractérisé par deux phases bien distinctes (exemple : onde rectangulaire), dont la durée est importante par rapport à celle des phases de transition, donne naissance à une distribution bimodale. Dans le cas présent, le caractère bimodal est masqué par le rythme nycthéméral de l'activité qui fait que le nombre de mesures de la consommation d'oxygène de repos est très réduit la nuit. Le deuxième maximum de la phase nocturne disparaît ainsi.

La différence entre la consommation d'oxygène globale et la consommation d'oxygène de repos est trop évidente, pour qu'il soit nécessaire de tester sa signification. Ce qui nous intéresse davantage, c'est l'ordre de grandeur de l'augmentation moyenne de la consommation d'oxygène provoquée par l'activité. L'intervalle de confiance (1.4.2.2.1.) de la différence entre la consommation d'oxygène de repos donne une idée de l'ordre de grandeur ; le calcul montre que la différence est comprise entre les limites suivantes, ces limites étant estimées au seuil de 5 pour 100.

$$0,9 < d < 1,15 \qquad \alpha = 0.05$$

Rapportée à la consommation d'oxygène de repos moyenne, l'extra-consommation d'oxygène provoquée par l'activité motrice est de l'ordre de 15,5 pour 100.

TABLEAU X.

Consommation d'oxygène totale. Mesures horaires.

1	2	3	4	5	6	7	8
Rats	$\bar{P}_m$	Min. $\dot{V}_{O_2}$ (')	Max. $\dot{V}_{O_2}$ (')	$\bar{\dot{V}}_{O_2}$ (')	σ	N	$\frac{\sigma}{\bar{\dot{V}}_{O_2}} \cdot 100$
20	354	4,92	10,11	6,72	1,00	60	14,9
30	234	5,82	9,70	7,27	0,92	52	12,7
31	234	5,58	8,52	6,90	0,90	48	13,0
32	242	5,64	10,20	7,42	1,03	53	13,9
110	288	6,42	9,38	8,05	0,76	51	9,4
111	299	6,20	11,76	8,11	1,24	48	15,3
112	243	6,01	10,47	8,22	1,05	48	12,8
113	252	6,01	9,81	7,75	0,90	49	11,6
118	271	6,04	11,74	7,47	0,98	85	13,1
120	292	6,31	10,79	8,84	0,98	85	11,1
122	244	5,47	9,67	7,75	1,00	120	12,9

(') en l m^{-2} h^{-1}

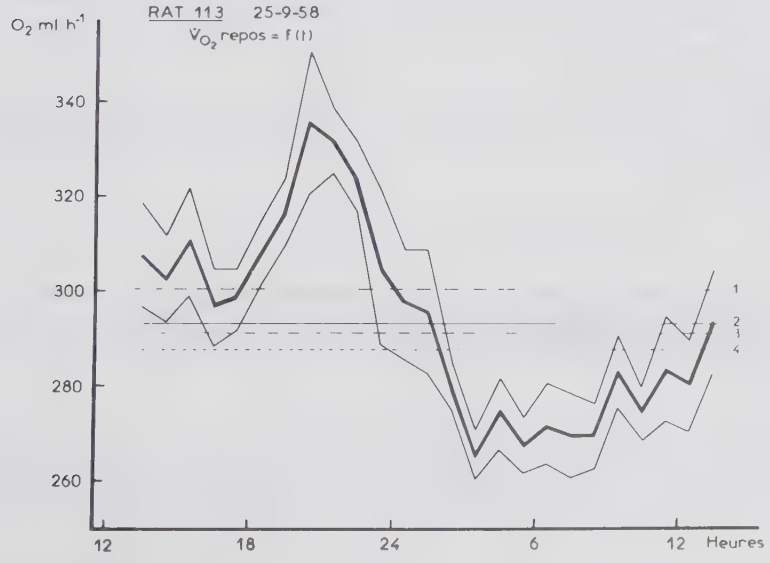
2.2.3.3.5. Variations interindividuelles de la consommation d'oxygène totale.

Le tableau X contient les données numériques suivantes de la consommation d'oxygène globale : volume minimum, volume maximum, volume moyen d'oxygène consommé par heure et par mètre carré, l'écart-type des mesures obtenues chez un rat et le coefficient de variation de la consommation d'oxygène.

Le coefficient de variation, calculé pour toutes les mesures obtenues chez 11 rats, est de 15 pour 100. Les coefficients de variation individuels sont compris entre 10 et 15 pour 100. Pratiquement, la variabilité de la consommation d'oxygène est la même chez tous les rats étudiés. Elle est du même ordre de grandeur que la variabilité des mesures obtenues chez tous les rats.

2.2.3.3.6. Description d'un cycle nycthéméral de la consommation d'oxygène de repos.

La figure 25 montre l'évolution de la consommation d'oxygène de repos, au cours de 24 heures, chez un rat entraîné aux conditions expérimentales. L'animal a été particulièrement calme pendant l'enregistrement ; en effet, sur les 25 heures que dure l'expérience, nous comptons 16 heures pendant lesquelles le rat était au repos. Pour chaque heure de la journée, nous calculons la consommation d'oxygène de repos moyenne et les limites de son intervalle de confiance (1.4.2.2.1.), que nous estimons au seuil de probabilité de 5 pour 100. Ces trois valeurs sont portées en graphique en fonction du temps.



L'allure générale de la courbe correspond à un phénomène périodique, caractérisé par un maximum, un minimum et les phases transitoires. Pendant la première période diurne (13°° à 18°° heures), la consommation d'oxygène est de l'ordre de 300 ml h^{-1}. Le maximum (335 ml h^{-1}) se produit entre 20°° et 21°° heures. Pendant la deuxième période diurne, la consommation d'oxygène n'est plus que de 270 ml h^{-1}.

La mise en expérience du rat a provoqué un déphasage du rythme nycthéméral de la consommation d'oxygène de repos : la remontée vespérale et la diminution matinale sont avancées. De plus, l'amplitude du rythme est faible le premier jour et augmente le lendemain.

2.2.3.4. Discussion.

Les courbes de l'évolution de la consommation d'oxygène de repos, mesurée directement, ou estimée par l'analyse statistique des mesures de la consommation d'oxygène totale présentent, toutes, un caractère fondamental commun : la consommation d'oxygène de repos est toujours plus faible le jour que la nuit. Cette alternance d'un niveau faible et d'un niveau élevé du métabolisme de repos donne à son évolution un caractère périodique facile à reconnaître.
Un problème important pour la suite des recherches se pose alors : comment traduire les propriétés essentielles des courbes de la consommation d'oxygène de repos par des valeurs numériques susceptibles d'être soumises à une analyse statistique ?

Pour décrire d'une façon plus précise ce caractère périodique, on essaye d'introduire les expressions mathématiques définissant un phénomène périodique (SOLLBERGER, 1960). On sait qu'un phénomène périodique simple est entièrement défini par trois paramètres : l'amplitude, la période et la phase. En pratique, la détermination de ces paramètres, à partir des données expérimentales, se heurte à toutes sortes de difficultés :

1. Un phénomène biologique variable ne se réduit pas, nécessairement, à une simple onde sinusoïdale ;

2. Ces paramètres sont eux-mêmes variables ;

3. Quelle que soit la manière d'estimer ces deux paramètres, si l'expérience ne s'étend pas sur plusieurs périodes, on est obligé de recourir à l'estimation d'un niveau moyen.

La définition de l'amplitude suppose que l'on connaisse le niveau moyen, autour duquel oscille la variable étudiée. Or, dans notre cas, c'est précisément

la détermination du niveau moyen qui pose un problème méthodologique difficile. La figure 25 rend bien compte de telles difficultés.

Les quatre droites horizontales que nous avons tracées représentent différentes estimations du niveau moyen :

1. La première droite est obtenue en divisant l'écart maximum entre les valeurs diurnes et nocturnes par deux. Ce niveau, déterminé exclusivement par les deux valeurs extrêmes, est manifestement trop aléatoire.

2. La deuxième droite représente la médiane des valeurs horaires de la consommation d'oxygène de repos. Pour que la médiane soit une estimation valable, il faut qu'elle soit déterminée sur un lot de mesures provenant d'une expérience, dont la durée est égale à une période du rythme nycthéméral ou bien à un multiple de celle-ci. Or, précisément dans notre cas, la période, c'est le deuxième paramètre que nous cherchons à évaluer.

3. La troisième droite représente la moyenne des valeurs horaires de la consommation d'oxygène de repos. Ici encore, nous nous heurtons à la difficulté définie dans le numéro précédent.

4. La quatrième droite représente la consommation d'oxygène de repos moyenne, calculée à partir de toutes les mesures faites pendant les phases de repos. Les valeurs diurnes étant bien plus nombreuses que les valeurs nocturnes, le niveau moyen estimé de cette façon est trop bas. Cette valeur présente donc l'inconvénient d'être trop influencée par le rythme d'activité, au cours du cycle nycthéméral.

Les phénomènes périodiques peuvent encore être décrits par l'analyse fondée sur les développements en série de FOURRIER. En effet, d'après le théorème de FOURRIER, toute fonction périodique, non sinusoïdale, peut être décomposée en une somme infinie de fonctions périodiques sinusoïdales, dont les fréquences sont des multiples exacts de la fréquence fondamentale la plus basse. Cette méthode permet de décrire parfaitement n'importe quel phénomène périodique du point de vue mathématique ; elle présente cependant de graves inconvénients :

1. Elle est très laborieuse ;

2. Elle nous met en présence d'un nombre, quelquefois considérable, d'ondes élémentaires ou harmoniques n'ayant le plus souvent aucune signification physiologique.

3. Elle suppose que la fréquence, autrement dit, la période de l'onde fondamentale, soit connue.

Etant donné ces inconvénients, nous n'utiliserons pas cette méthode.

Parmi les deux paramètres qui définissent un phénomène périodique simple, nous attachons une plus grande importance à l'amplitude, qu'il faut connaître si l'on veut étudier les facteurs de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos. Nous n'utilisons la période que pour identifier la variation de la consommation d'oxygène de repos à une variation de type nycthéméral, de sorte qu'une détermination approximative sur les courbes est suffisante.

Au lieu de déterminer directement l'amplitude, nous évaluons l'écart entre les niveaux diurne et nocturne. A l'aide des graphiques, nous distinguerons deux phases : une phase pendant laquelle la consommation d'oxygène est basse et une phase durant laquelle elle est élevée. Nous estimons le niveau de chaque phase en calculant la moyenne des mesures qu'elle comporte. La différence entre les deux niveaux, ainsi évalués, représente le double de l'amplitude théorique. Nous rapportons cette différence au niveau le plus bas et nous l'exprimons en pour cent.

Quant il s'agira d'établir les relations entre deux phénomènes périodiques et en particulier de mettre en évidence un déphasage, nous tracerons à partir des deux variables la courbe de LISSAJOU. On obtient cette courbe en portant une variable en abscisse et l'autre en ordonnée, la variable "temps" est ainsi éliminée.

2.2.3.5. Conclusion.

Les mesures directes de la consommation d'oxygène confirment l'existence d'une variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos, mise en évidence par l'analyse statistique de la consommation d'oxygène totale.

2.2.4. Conclusion générale.

Chez un rat immobile, placé à la neutralité thermique, nous avons pu mettre en évidence une variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos. Au cours de 24 heures, le métabolisme de repos oscille entre deux niveaux qui présentent une différence, pouvant atteindre 30 pour 100 du niveau le plus faible.

Il existe donc chez le rat une variation nycthémérale de la production de chaleur qui n'est liée ni aux mouvements, ni à l'action dynamique spécifique des aliments et qui ne s'explique pas par la mise en jeu de la thermorégulation.

Ce métabolisme de repos, mesuré à la neutralité thermique, représente ce qu'on appelle le métabolisme de base qui est la somme de l'énergie mise en oeuvre par la vie végétative. Ce résultat montre que le mouvement d'énergie de la vie végétative n'est pas constant, mais présente une variation nycthémérale importante.

2.3. Facteurs de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos.

2.3.1. Considérations générales.

Les recherches consacrées aux rythmes biologiques ont permis d'établir la généralité et la multiplicité des manifestations du rythme nycthéméral dans le monde vivant (HARKER, 1958 ; WEBB et BROWN, 1959 ; Cold Spring Harbor Symposium, 1960 ; Annals of the New York Academy of Sciences, 1962 ; ASCHOFF, 1963 ; BÜNNING, 1963). Ce rythme est donc un phénomène biologique général, qui semble inhérent à la vie même.

Le rythme nycthéméral n'est pas lié à un type d'organisation physiologique défini. On le trouve chez les unicellulaires (POHL, 1948 ; HASTINGS, ASTRACHA et SWEENEY, 1961), chez des êtres pluricellulaires, dépourvus de système nerveux et de glandes endocrines, tels que les champignons (SCHMIDLE, 1951, UEBELMESSER, 1954) et les plantes supérieures (NUERNBERGK, 1961, WILKINS, 1962). Il semble même se manifester chez des structures aussi peu différenciées que la pomme de terre, dont les oxydations cellulaires présenteraient une fluctuation nycthémérale (BROWN, 1959, 1960). Ce rythme est encore décelable dans les tissus de mammifères cultivés in vitro (HUPE et GROPP, 1957 ; BÜNNING, 1958).

Le rythme nycthéméral se manifeste dans les phénomènes biologiques les plus divers. Chez les protistes, ce sont des processus tels que la division cellulaire (SWEENEY et HASTINGS, 1958), la conjugaison (EHRET, 1959), la bioluminescence (HASTINGS et SWEENEY, 1959) qui présentent une périodicité circadienne (1). Chez les organismes plus complexes, de nouvelles fonctions apparaissent et sont soumises au rythme nycthéméral ; chez les homéothermes, des variables physiologiques dont le niveau est réglé, telles que la température centrale (MILES, 1962 ; FOLK, 1962), la glycémie (HALBERG, 1959) accusent une variation nycthémérale.

Chez un mammifère, de nombreuses variables physiologiques évoluent périodiquement au cours d'un nycthémère. Les variations circadiennes de différentes fonctions sont généralement en phase sans que ces fonctions soient nécessairement liées directement entre elles (VÖLKER, 1927 ; HALBERG, 1959).

(1) circadien : "circa" (environ), "dies" (jour) terme proposé par HALBERG, 1959.

Le synchronisme des variations n'est pas une condition indispensable, car différentes fonctions peuvent présenter une désynchronisation (SHARP, 1962).

La manifestation synchrone de différents phénomènes circadiens dans un même organisme pose le problème de la coordination de ces rythmes.

L'ensemble des observations conduit à la conception suivante du rythme nycthéméral (HARKER, 1958 ; BUNNING, 1963).

Les tissus et les organes d'un organisme supérieur auraient conservé la faculté primitive de pouvoir manifester leur activité biologique et physiologique d'une façon cyclique, la période étant de l'ordre de 24 heures (expériences de culture de tissus). Certains organes exerceraient un rôle dominant en pilotant et en synchronisant les phénomènes périodiques. En particulier, les systèmes nerveux et endocrinien joueraient un rôle fondamental dans la synchronisation des différents rythmes entre eux et dans la synchronisation de ces rythmes avec les variations périodiques du milieu extérieur.

On peut appliquer le même raisonnement pour une seule fonction. Ainsi, pour que la variation nycthémérale du métabolisme se manifeste, il faut que les variations de la consommation d'oxygène des différents organes soient en phase. En effet, on conçoit que si les rythmes de la consommation d'oxygène de différents organes sont déphasés les uns par rapport aux autres, la consommation d'oxygène globale peut apparaître constante pendant le nycthémére. Il faut donc, là encore, supposer qu'il existe un facteur qui synchronise les variations de la consommation d'oxygène des différents organes.

Le rythme nycthéméral chez un organisme complexe pose donc deux problèmes :

1. Quelle est la propriété fondamentale des tissus et des organes qui confère à leur donctionnement un caractère cyclique avec une période sensiblement la même chez tous les êtres vivants ?

2. Comment se fait la coordination de différents phénomènes périodiques chez un même organisme ?

Le premier problème, qui pose la question de la nature du rythme nycthéméral, ne peut pas être envisagé avec le matériel expérimental dont nous disposons. Nous sommes en train de l'aborder avec une nouvelle technique de culture, in vitro en phase liquide (PETROVIC et HEUSNER, 1961, 1962 ; HEUSNER et PETROVIC, 1963), se prêtant à l'étude de l'activité métabolique d'un fragment de tissu ou d'organe provenant d'embryons et d'animaux adultes de différentes espèces.

L'étude expérimentale, exposée dans ce mémoire, vise à répondre à la

question suivante : la température centrale et le thyroïde jouent-elles un rôle de synchronisation des variations périodiques de la consommation d'oxygène des différents organes, dont les échanges constituent le métabolisme de repos ?

Les considérations précédentes impliquent que l'identification d'un facteur de synchronisation, donc dans un certain sens d'un facteur déterminatif, est difficile. D'une part, disons-le nettement, même si la suppression d'un organe entraînait la disparition définitive du rythme nycthéméral, cela ne signifierait nullement que cet organe soit le facteur déterminatif. Il pourrait s'agir d'un simple intermédiaire indispensable exerçant une action "permissive", mais non déterminative. D'autre part, le fonctionnement périodique d'une glande endocrine (EULER et HOLMQUIST, 1934 ; HALBERG, 1959) ne signifie pas qu'elle soit responsable de la synchronisation. Son fonctionnement périodique n'est peut-être qu'une autre manifestation du rythme nycthéméral ou plus simplement encore un maillon intermédiaire.

La manifestation simultanée de nombreux processus périodiques complique l'établissement d'une relation de cause à effet entre deux variables évoluant périodiquement car, entre ces deux variables, on pourra toujours établir des corrélations hautement significatives au sens statistique, ces corrélations traduisent des relations chronologiques, mais ne sont pas une preuve de l'existence d'une relation de cause à effet.

Nous commencerons ce chapitre par l'étude de l'influence de la mise en expérience du rat, en d'autres termes, le rôle de l'émotivité du rat. Ce facteur est important et si l'on n'en tient pas compte, on risque de tirer des conclusions erronées. L'étude de ce facteur illustrera les relations qui existent entre la vie purement végétative et les facteurs psychologiques. Dans cette optique, nous examinerons aussi le "couplage" entre la variation nycthémérale du métabolisme de base, expression de la vie végétative, et le cycle nycthéméral de l'activité motrice, expression de la vie de relation.

2.3.2. Effets de la mise en expérience

2.3.2.1. Résultats.

La figure 26 reproduit des courbes d'évolution de la consommation d'oxygène de repos, mesurée directement. En haut de la figure, il y a les courbes obtenues chez le rat 118. Chaque courbe provient d'une expérience différente. Les dates des expériences sont les suivantes : le 14.4.59, le 20.4.59, le 29.4.59 et le 11.5.59. L'ordonnée de chaque point représente la consommation d'oxygène de repos moyenne déterminée pendant l'heure en question. Nous distinguons trois

sortes de valeurs selon l'importance des phases de repos : celles qui proviennent d'une durée de repos inférieure à 15 minutes, celles qui correspondent à des durées de repos de 15 à 30 minutes, enfin les valeurs qui représentent le métabolisme de repos de plus d'une demi-heure. Toutes les expériences commencent à 18°° heures.

Une première inspection de la figure 26 suffit pour que l'on voit une différence importante entre les courbes obtenues chez le rat 118 et le rat 122. Les différentes courbes, obtenues chez le rat 118, sont nettement séparées et facilement reconnaissables, alors que celles du rat 122 se confondent l'une dans l'autre. Si l'on examine les courbes du rat 118 dans l'ordre chronologique des expé-

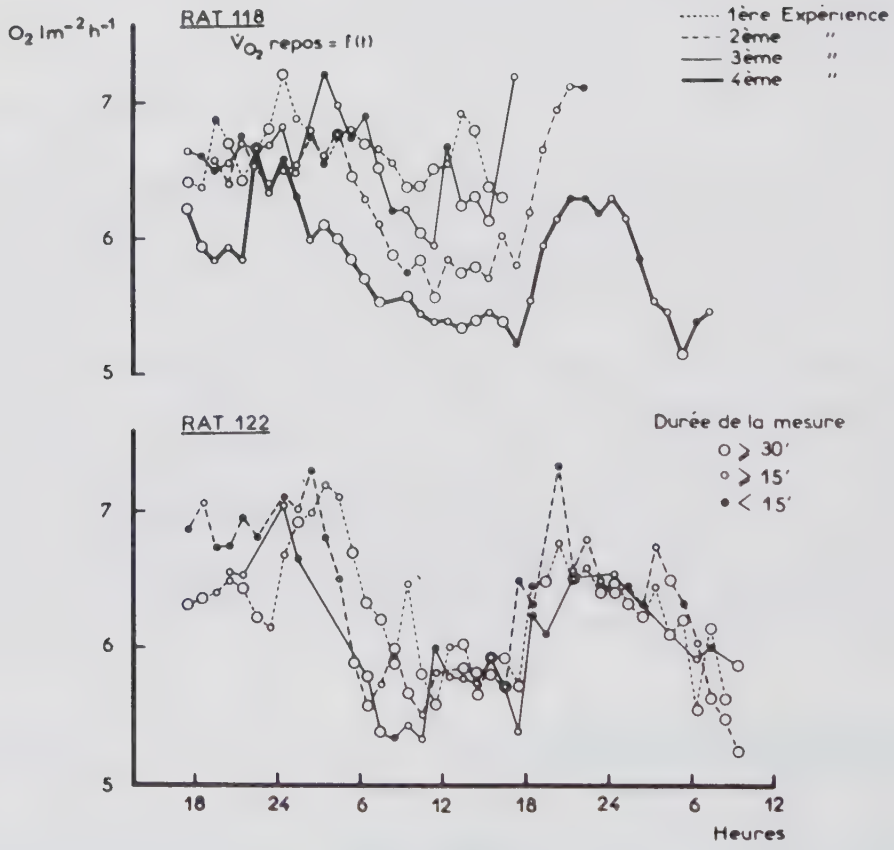


Figure 26.

riences, on constate que les courbes se succèdent de haut en bas. Pendant la première expérience, le métabolisme de repos reste pratiquement constant durant 24 heures. Au cours des expériences suivantes, le métabolisme de repos accuse de plus en plus une variation nycthémérale d'amplitude croissante. En particulier, sur la troisième et la quatrième courbe, on distingue nettement une

phase diurne, pendant laquelle la consommation d'oxygène de repos est faible (8°° heures à 18°° heures), entourée par deux phases nocturnes, caractérisées par une consommation de repos nettement plus élevée. Cette évolution progressive de la forme de la courbe du métabolisme de repos vers une onde présentant tous les caractères du cycle nycthéméral correspond à la période d'entraînement du rat aux conditions expérimentales. En effet, le rat 118 n'a pas été préalablement habitué à la situation expérimentale. L'ensemble des manifestations qui suivent la mise en expérience d'un rat non entraîné et qui correspondent à des réactions émotives, modifie donc profondément l'évolution du métabolisme de repos. Notons que le rythme du métabolisme de repos est bloqué à son niveau supérieur. Tout se passe comme si le rat maintenait son état de vigilance au-delà de la phase nocturne. Les facteurs émotifs peuvent donc se manifester avec plus ou moins d'intensité : après un blocage complet de la variation nycthémérale, on assiste à une apparition lente du rythme dont l'amplitude augmente.

Les courbes obtenues chez le rat 122 présentent toutes la même allure. Dès la première expérience, le métabolisme de repos accuse une variation nycthémérale. Le rat 122 a été préalablement familiarisé avec la situation expérimentale, avec les manipulations qui précèdent obligatoirement l'expérience et avec l'expérimentateur. La durée de l'entraînement, variable d'un rat à l'autre, est de l'ordre de deux semaines, à raison d'une journée d'expérience par semaine. Nous considérons qu'un rat est entraîné, dès qu'il ne présente plus de réactions émotives lors des manipulations, telles que la défécation, l'émission d'urine, le grincement de dents (MUNN, 1950), réactions qui sont courantes chez un rat non entraîné. Dès que le rat est familiarisé avec les conditions expérimentales, il entre spontanément, sans aucune contrainte, dans la cage à métabolisme.

2.3.2.2. Discussion.

Ces résultats montrent l'importance des facteurs psychologiques. La mise en expérience de l'animal ne perturbe pas seulement les mesures de la consommation d'oxygène faites immédiatement après le début des expériences. Son effet est plus durable. Soulignons aussi que l'absence de la diminution matinale de la consommation d'oxygène de repos ne s'explique pas par un niveau anormalement élevé de l'activité. En particulier, les points de la première courbe du rat 118 correspondent à des durées de repos de plus de 30 minutes. Nous avons d'ailleurs couramment observé que chez la plupart des rats, les mesures du métabolisme de repos faites au cours d'une premiée expérience, sont significativement supérieures à celles obtenues au cours des expériences ultérieures.

L'horaire des expériences a été conçu de telle façon que chaque expérience comporte une période diurne encadrée par deux périodes nocturnes. La présence de la deuxième période nocturne est une preuve formelle que la variation ob-

servée est de nature nycthémérale. En effet, en arrêtant l'expérience avant la deuxième remontée du métabolisme de repos, on observerait une diminution régulière de ce dernier sans qu'il soit possible de la caractériser sûrement comme étant de nature nycthémérale ; étant donné les décalages que présentent les phénomènes nycthéméraux par rapport au temps, l'heure à laquelle survient la diminution du métabolisme de repos n'est pas un critère sûr.

La différence des niveaux nocturnes entre la première phase et la deuxième phase nocturne est difficile à expliquer sur ces courbes. Deux explications sont aussi plausibles l'une que l'autre : la première phase nocturne, plus élevée, est encore sous l'influence des manifestations qui accompagnent la mise en expérience du rat ; la diminution du niveau de la deuxième phase nocturne peut être due à l'influence du jeûne prolongé.

2.3.3. La température centrale.

2.3.3.1. Introduction.

L'intensité des combustions cellulaires dépend de la température à laquelle se font ces réactions. Inversement, la température d'un tissu dépend de la production de chaleur de ses cellules et de la façon dont la chaleur produite est perdue. Il y a donc des liaisons d'ordre physique et physico-chimique entre le métabolisme énergétique et la température centrale et les relations entre ces deux variables ne sont pas seulement chronologiques.

D'une façon générale, on admet (BENEDICT, 1938) que les répercussions des variations de la température centrale sur le métabolisme de base peuvent être négligées chez les homéothermes. Cependant, la température centrale du rat est trop variable pour qu'on puisse accepter le bien-fondé de cette affirmation, sans vérification expérimentale.

Enfin, si l'on connaît bien la différence systématique entre la température centrale mesurée le jour et celle mesurée la nuit (HUNTER, 1839, CHOSSAT, 1843), il n'en est pas de même de l'évolution réelle de la température centrale chez les animaux, ces derniers ne se prêtant pas facilement à de telles expériences.

Notre technique d'enregistrement de la température centrale du rat nous permet de suivre son évolution chez l'animal libre de ses mouvements. Les enregistrements de la température centrale sont faits en même temps que ceux de la consommation d'oxygène et de l'activité. Avant d'étudier les relations entre la variation nycthémérale de la température centrale et du métabolisme de repos, nous allons examiner les tracés de la température centrale.

2.3.3.2. Courbes de température centrale du rat.

Les courbes de température centrale du rat sont très polymorphes. Cependant, malgré la complexité, on peut facilement reconnaître deux catégories de courbes : celles enregistrées chez des animaux non entraînés aux conditions expérimentales et celles obtenues chez des rats familiarisés avec la situation expérimentale.

2.3.3.2.1. Courbe de température du rat non entraîné.

Les courbes de température représentées sur la figure 27 sont des tracés reconstruits à partir des courbes originales. En effet, la vitesse de déroulement de l'enregistrement de la température centrale est trop rapide (30 mm.heure) pour que les tracés expérimentaux puissent être reproduits directement. Pour

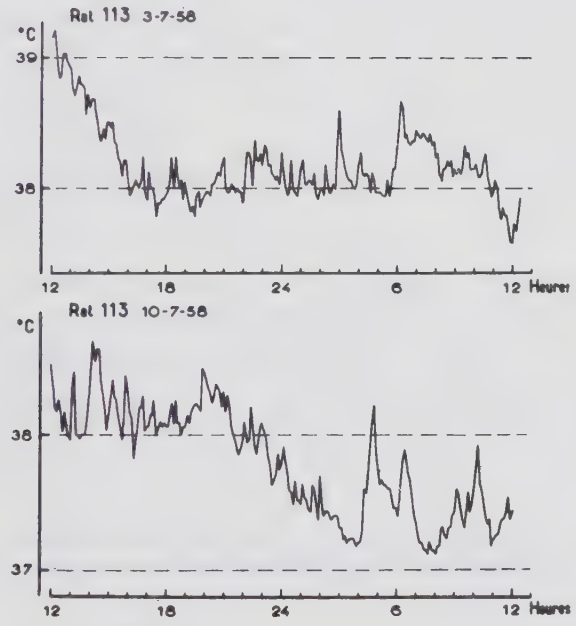


Figure 27.

mieux faire ressortir les variations lentes de la température centrale, il faut réduire l'échelle du temps. On y parvient en reconstruisant les courbes avec les valeurs enregistrées de 6 minutes en 6 minutes. Cette façon de procéder fait disparaître certaines petites fluctuations rapides de la température, mais l'allure générale des tracés est conservée.

La courbe de température reproduite en haut de la figure 27 a été enregistrée chez le rat 113 la première fois que ce rat avait été placé dans l'appareil de mesure.

Les manipulations de l'animal au début de l'expérience provoquent une augmentation rapide de la température centrale qui dépasse 39° C dans ce cas précis. Pendant les premières quatre heures, la température centrale diminue régulièrement jusque vers 38° C, à 16°° heures. De 16°° heures à 11°° heures, elle oscille autour de 38° C. Le tracé comporte donc deux phases, une phase pendant laquelle la température centrale est anormalement élevée et une phase durant laquelle elle se maintient autour de 38° C. Il n'apparaît aucune variation du type nycthéméral.

La deuxième courbe de température enregistrée chez le même rat, dans les mêmes conditions expérimentales, mais une semaine plus tard, se présente tout différemment. On y distingue nettement trois phases : une première phase pendant laquelle la température centrale est élevée et oscille autour de 38,2 °C ; une deuxième phase caractérisée par une diminution régulière de la température, de l'ordre de 1°C ; enfin, une troisième phase durant laquelle la température présente quelques grandes fluctuations. Sur cette courbe, il n'y a plus de diminution de la température centrale qui suit le début de l'expérience comme dans le tracé précédent. Il n'y a pas non plus d'augmentation de la température centrale vers le soir. Par contre, au cours de la nuit, la température diminue. Tout se passe comme si la mise en expérience avait provoqué l'établissement anticipé du niveau nocturne de la température centrale et avait fait avancer la chute de la température qui, au lieu de se produire tôt le matin, se fait déjà à partir de 21°° heures.

Il apparaît donc que l'ensemble des manifestations du rat, provoquées par la mise en expérience, ont des répercussions profondes sur l'évolution de la température centrale. Du blocage complet du rythme nycthéméral de la température centrale au cours de la première expérience, on passe à un décalage important de ce rythme.

2.3.3.2.2. Courbe de température du rat entraîné.

La courbe de température de la figure 28 est un tracé de l'évolution de la température centrale que nous considérons comme représentatif de l'ensemble des courbes enregistrées chez le rat normal entraîné aux conditions expérimentales, Le tracé comporte les phases suivantes :

- deux phases nocturnes, la première de 22°° à 5°° heures, la seconde de 21°° à 5°° heures, pendant lesquelles la température centrale oscille au voisinage de 38°C.

- une phase diurne de 6°° à 17°° heures, caractérisée par une température centrale moyenne de l'ordre de 37,5°C.

- deux phases qui font la transition entre les phases diurne et nocturne, la première de 5°° à 6°° heures, la deuxième de 17°° à 21°° heures.

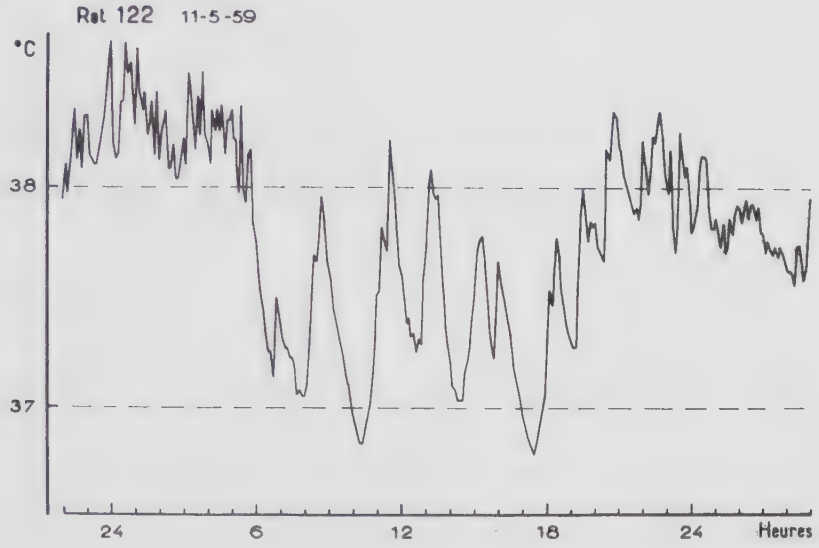


Figure 28.

Les phases nocturne et diurne diffèrent non seulement par le niveau moyen de la température centrale, mais aussi par l'allure générale de la courbe de température. La nuit, quand la température est élevée, on observe des fluctuations rapides de faible amplitude de l'ordre de 0,3 à 0,5° C ; le jour, les fluctuations sont de durée plus longue et leur amplitude est considérable, pouvant atteindre et dépasser un degré centigrade.

On peut donc schématiquement décomposer la courbe de la température centrale de la façon suivante : sur une onde lente du type nycthéméral viennent se greffer des oscillations beaucoup plus rapides. L'amplitude de l'onde lente est en moyenne de 0,7° C (de 0,5 à 0,9° C) ; sa période est de l'ordre de 24 heures. Les variations rapides sont en rapport avec l'activité motrice de l'animal.

2.3.3.2.3. Fluctuations rapides de la température centrale.

La figure 29 reproduit des calques de courbe de température centrale. Le tracé en haut de la figure correspond à la phase nocturne du cycle nycthéméral, celui d'en bas provient de la phase diurne. Au-dessous des courbes de température, nous représentons l'activité, en tenant compte à la fois de la répartition dans le temps des phases d'activité, de leur durée respective et du niveau d'activité moyen. La hauteur des rectangles est proportionnelle à l'activité

moyenne d'une phase ; la largeur du rectangle représente la durée de la phase d'activité. La surface du rectangle traduit donc la quantité de mouvements effectués par le rat pendant une phase d'activité.

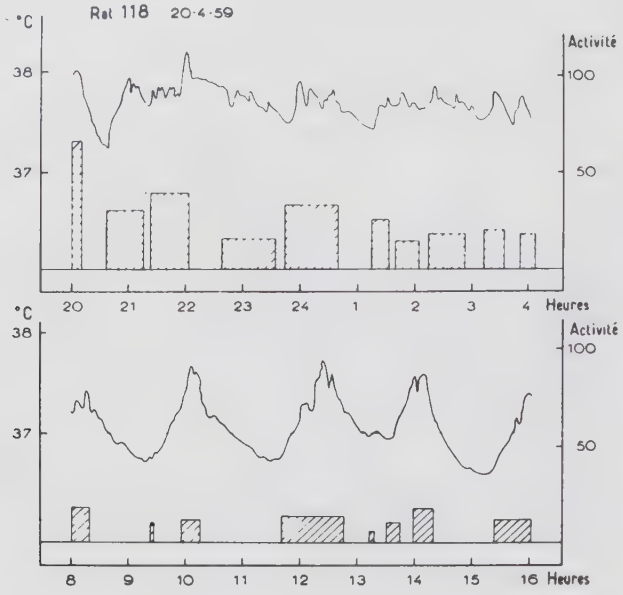


Figure 29.

Les graphiques de la phase nocturne sont fondamentalement différents de ceux de la phase diurne : la nuit, les fluctuations de la température centrale sont rapides, mais faibles, alors que les phases d'activité sont fréquentes et la quantité de mouvements produits importante. Le jour, la température centrale évolue d'une façon tout à fait particulière, elle effectue des oscillations lentes mais importantes, qui sont en rapport avec les phases d'activité. D'une façon générale, l'activité moyenne est beaucoup plus faible que la nuit.

Ce n'est pas seulement la forme de la courbe de température centrale qui est différente suivant qu'il s'agit de la nuit ou du jour, mais c'est aussi le niveau moyen de la température centrale qui change : la nuit, elle oscille autour de 38° C, le jour autour de 37,2°C.

Les rapports entre l'amplitude d'une variation thermique rapide, qui accompagne une phase d'activité, et la quantité de mouvements fournis sont complexes.

Si, au début d'une phase d'activité, la température centrale est basse (inférieure à 37° C), une faible quantité de mouvements suffit pour provoquer une augmentation importante de la température centrale. Au contraire, si au début d'une phase d'activité, la température centrale est déjà élevée (37,8° C),

une quantité de mouvements, même importante, n'est suivie que d'une faible fluctuation thermique. Tout se passe comme si le "thermostat-rat" ne s'oppose aux fluctuations de la température centrale qu'à partir d'une certaine valeur de cette dernière.

2.3.3.3. Rapports de phase entre la variation nycthémérale de la température centrale et celle du métabolisme de repos.

2.3.3.3.1. Introduction.

L'étude des rapports de phase, qui existent entre les rythmes de la température centrale et le métabolisme de repos, a pour but de préciser les décalages dans le temps des deux phénomènes périodiques. Pour que la variation de la température centrale soit la cause de la variation du métabolisme de repos, il faut qu'elle précède la variation du métabolisme de repos ou qu'elle soit synchrone. Inversement, si la variation de la température centrale est due à une variation du métabolisme de repos, la courbe de température doit suivre celle de la consommation d'oxygène.

2.3.3.3.2. Courbes de température centrale et de métabolisme de repos.

La figure 30 montre les courbes de la température centrale et de la consommation d'oxygène de repos chez trois rats entraînés aux conditions expérimentales. Les heures sont portées en abscisse et, à chaque heure, nous portons en ordonnée la consommation d'oxygène de repos moyenne et la température centrale moyenne correspondantes. Les points, situés autour de la courbe de température, représentent la température enregistrée pendant les phases de repos lorsqu'elle est différente de la température moyenne horaire.

Tous les tracés, aussi bien ceux de la consommation d'oxygène de repos que ceux de la température centrale, présentent la variation nycthémérale. Chez un même rat, les deux courbes évoluent d'une façon sensiblement parallèle : la température centrale est élevée quand la consommation d'oxygène de repos est forte et inversement.

Ce parallélisme apparaît nettement pendant les phases de transition du cycle nycthéméral. En particulier vers le soir, l'augmentation de la consommation d'oxygène est tout à fait synchrone avec l'augmentation de la température centrale. Aucun des tracés ne montre un déphasage entre les deux phénomènes pendant

la phase d'augmentation. De même, lorsque la consommation d'oxygène de repos diminue, la température centrale diminue également.

Au début de chaque courbe, on reconnaît encore l'influence de la mise en expérience de l'animal. La température centrale diminue légèrement pendant les premières heures. Cette influence est particulièrement nette chez le rat 120 dont la température centrale est supérieure à 38,5 ° C, au début de l'expérience. Il est également intéressant de noter que, chez cet animal et pendant les premières heures de l'expérience, il y a une dissociation entre l'évolution de la température centrale et la consommation d'oxygène de repos. Cette dernière augmente, alors que la température centrale diminue.

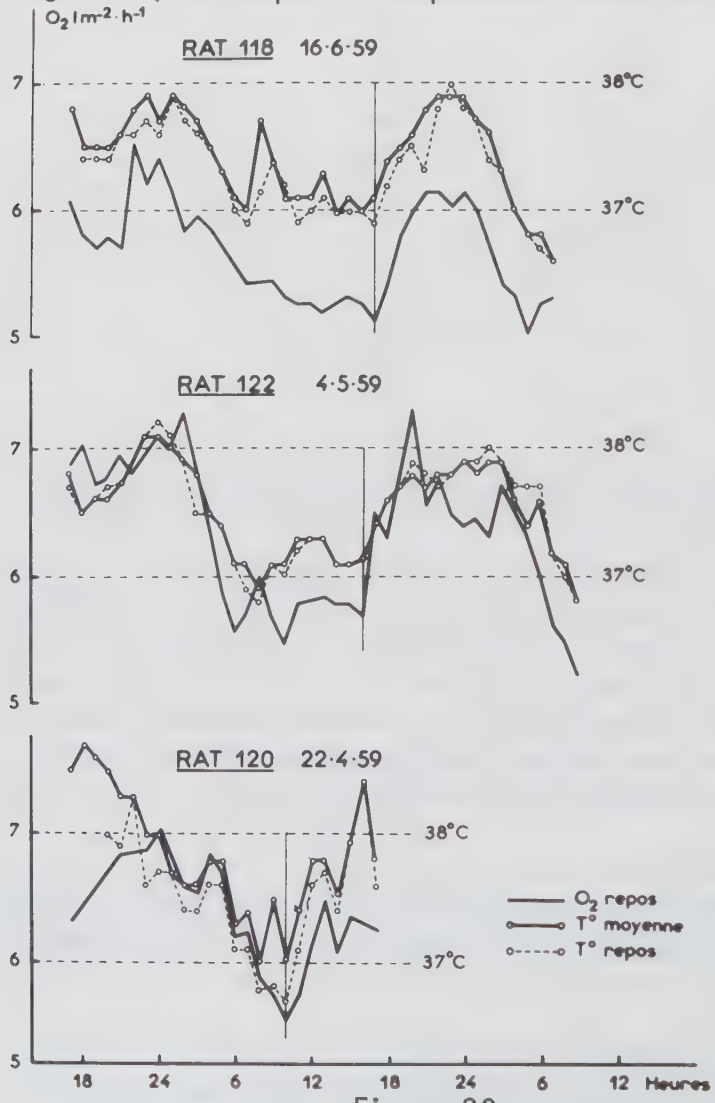


Figure 30.

Signalons aussi que chez les rats non entraînés, nous observons un blocage du rythme nycthéméral de la consommation d'oxygène de repos, toujours

accompagné du blocage du rythme nycthéméral de la température centrale .

2.3.3.3.3. Discussion:

Il convient de faire une remarque importante. Il y a une différence fondamentale entre la nature des deux variables étudiées que sont le métabolisme de repos et la température centrale. Le métabolisme de repos traduit l'activité de toutes les cellules. Il représente une information concernant tout l'organisme. La température centrale mesurée ne représente que la température d'un point très localisé, autrement dit, cette information ne concerne qu'une partie extrêmement limitée de l'organisme.

2.3.3.3.4. Conclusion.

L'étude des relations chronologiques entre la variation circadienne de la température centrale et celle du métabolisme de repos ne permet pas de conclure quant au sens de la relation de cause à effet.

Cette difficulté d'interprétation des résultats et la différence de nature entre les deux variables nécessitent une discussion plus détaillée et de nouvelles expériences que nous allons exposer dans un chapitre à part, consacré au problème de la thermorégulation (2.4.).

2.3.4. La thyroïde.

2.3.4.1. Introduction.

On connaît le rôle important de la glande thyroïde dans le métabolisme de base (DUBOIS, 1936 ; SMITH et HOIJER, 1962). Aussi une analyse de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos serait-elle incomplète si elle ne comportait pas une étude du rôle des hormones thyroïdiennes.

Les premiers auteurs qui ont étudié le rôle de la thyroïde sur l'activité générale (HOSKINS, 1927 ; RICHTER, 1933 ; HALL et LINDSAY, 1938) n'ont pas signalé de suppression du rythme nycthéméral. En revanche, en 1956,

POPOVIC et collaborateurs (1956) ont montré que l'ablation de la thyroïde supprime la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène totale. Ce résultat signifie aussi que le rythme de l'activité ne subsiste plus après la thyroïdectomie. En raison des difficultés d'interprétation des résultats d'expériences, portant sur le rythme nycthéméral, obtenus avec des techniques qui ne permettent pas de suivre d'une façon continue chez un même animal la consommation d'oxygène, les résultats de ces auteurs ne nous ont pas paru concluants.

Avant d'exposer les résultats de nos recherches, il y a lieu de faire les remarques méthodologiques suivantes.

Comme le souligne RICHTER (1933), les résultats contradictoires concernant le rôle de la thyroïde sont vraisemblablement dus au fait que les thyroïdectomies sont plus ou moins incomplètes. En effet, l'ablation chirurgicale totale de la thyroïde est souvent difficile à réaliser chez le rat par suite de la situation anormale de certaines vésicules thyroïdiennes qui deviennent fonctionnelles après la suppression de la thyroïde.

Pour ces raisons, nous avons donné la préférence à la thyroïdectomie à l'aide de l'iode radioactif. L'utilisation de l'^{131}I présente un double intérêt : une dose massive de l'ordre de 900 à 1.000 microcuries (GOLDBERG et CHAIKOFF, 1950) assure une destruction complète et définitive de la thyroïde ; une "dose traceuse" de l'ordre de 1 microcurie permet de contrôler régulièrement, après la thyroïdectomie, qu'aucun tissu thyroïdien n'a échappé à la destruction. Cette méthode comporte aussi un inconvénient : les rats sont soumis à une dose relativement élevée de rayons γ. On peut encore objecter que l'^{131}I détruit non seulement la source de production de la thyroxine, mais aussi le récepteur sur lequel se fixe cette hormone. En d'autres termes, la suppression du rythme nycthéméral pourrait aussi être due dans ce cas à une destruction du "récepteur".

Pour résoudre ces difficultés, nous avons complété ces recherches en réintroduisant les hormones thyroïdiennes dans l'organisme thyréoprive. Nous avions le choix entre deux modalités expérimentales. Un premier procédé fondé sur l'administration d'hormones thyroïdiennes de synthèse, présente le risque d'induire, par la répétition des injections, un cycle artificiel du métabolisme de repos, rendant ainsi l'interprétation des résultats très délicate. Un deuxième procédé qui consiste à introduire des greffons de thyroïde dans un rat éthyroïdé nous paraissait plus approprié, car il présente l'avantage de ne pas induire de rythme artificiel.

C'est donc cette méthode que nous avons utilisée. Dans un stade ultérieur, à titre de contrôle, on peut facilement enlever de nouveau les greffons et s'assurer ainsi de leur réelle efficacité fonctionnelle.

2.3.4.2. Méthode expérimentale.

Nos expériences comportent donc les étapes suivantes :

1. Etude de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos et de la température centrale chez le rat normal (2.2.) ;

2. Destruction de la thyroïde à l'^{131}I. Nous donnons une injection unique de l'ordre de 900 microcuries d'^{131}I ;

3. Contrôle à l'^{131}I de la destruction totale de la thyroïde à l'aide d'une dose "traceuse" de 1 microcurie ; ce contrôle a lieu au bout d'un délai de six semaines après l'injection de 900 microcuries de l'^{131}I ;

4. Etude de la consommation d'oxygène et de la température centrale chez le rat éthyroïdé ;

5. Contrôle de l'absence de la thyroïde ;

6. Greffe de fragments de thyroïde ; pour pratiquer la greffe de la thyroïde, nous avons choisi la technique d'homogreffe intratesticulaire de glandes endocrines, telle qu'elle a été décrite chez le rat par PETROVIC (1955). On introduit dans le testicule, à l'aide d'un fin trocart, les fragments d'une thyroïde de rats âgés de 4 à 5 jours.

7. Etude de la consommation d'oxygène et de la température centrale chez le rat greffé ;

8. Contrôle à l'^{131}I de l'état fonctionnel des greffons de thyroïde ;

9. Suppression des greffons thyroïdiens, : nous enlevons le testicule porte-greffon ;

10. Etude des effets de la suppression des greffons ;

11. Contrôle histologique du greffon thyroïdien.

2.3.4.3. Effets de la thyroïdectomie sur la consommation d'oxygène.

2.3.4.3.1. Résultats concernant une phase déterminée du cycle nycthéméral.

Sur la figure 31 sont reproduits deux extraits d'enregistrement de la consommation d'oxygène et de l'activité du rat 120. Le premier enregistrement a été fait avant la thyroïdectomie qui a eu lieu le 8 Juillet 1959. Le deuxième enregistrement a été fait le 23 Octobre 1959, soit 107 jours après l'injection d' ^{131}I. Les enregistrements représentent les volumes d'oxygène mesuré dans les conditions de température et de pression atmosphérique de l'expérience. Comme la pression atmosphérique n'était pas la même au cours des deux expériences, les unités de l'échelle des volumes correspondant à l'expérience du 23 Octobre 1959 sont légèrement plus grandes que les unités de l'échelle de volume correspondant à l'expérience du 16 Avril 1959. La différence est de l'ordre de 3 pour 100.

Il y a une nette différence entre les deux tracés de la consommation d'oxygène. Le tracé supérieur est absolument caractéristique du rat normal. Le tracé inférieur, obtenu après l'ablation de la thyroïde, est beaucoup moins accidenté, ce qui traduit une réduction considérable de la variabilité de la consommation d'oxygène. Les phases d'activité, bien visibles sur l'actogramme, ne sont plus accompagnées par de fortes augmentations de la consommation d'oxygène. Si l'on compare les consommations d'oxygène enregistrées pendant les phases de repos, l'on voit apparaître une réduction très nette du métabolisme de repos après la thyroïdectomie.

Figure 31.
(L'Echelle du temps est la même pour les deux graphiques).

Nous avons obtenu les valeurs suivantes pour la phase de 12°° à 16°° heures. La consommation d'oxygène totale du rat normal est de 9,07 $l\,m^{-2}\,h^{-1}$; sa consommation d'oxygène de repos est de 6,04. L'activité musculaire représente donc une dépense énergétique de l'ordre de 50 pour 100 de la dépense de base. Après l'ablation de la thyroïde, la consommation d'oxygène totale tombe à 3,86 $l\,m^{-2}\,h^{-1}$, soit une diminution de 57,4 pour 100 par rapport à la valeur normale. La consommation d'oxygène de repos n'est plus que de 3,65 $l\,m^{-2}\,h^{-1}$, ce qui représente une réduction de 39,5 pour 100 du métabolisme de base du rat normal. L'activité musculaire du rat éthyroïdé ne correspond plus qu'à 5,7 pour 100 du métabolisme de repos. La suppression de la thyroïde provoque un effondrement de l'extraconsommation d'oxygène liée à l'activité musculaire. Chez le rat normal, l'activité motrice correspond à une dépense de 3,03 $l\,m^{-2}\,h^{-1}$, alors qu'elle ne correspond plus qu'à 0,21 $l\,m^{-2}\,h^{-1}$ après la thyroïdectomie.

Les deux expériences ont été faites dans les conditions de mesure du métabolisme de base du rat normal, soit à la température de 30° C. Si l'on compare les moyennes de la température centrale, enregistrée avant la thyroïdectomie,

$$\vartheta_c^\circ = 38,06 \pm 0,31 \qquad N = 221,$$

et après thyroïdectomie,

$$\vartheta_c^\circ = 36,9 \pm 0,17 \qquad N = 291,$$

on constate que la température centrale du rat éthyroïdé est nettement inférieure à celle du rat normal dans les conditions de neutralité thermique du rat normal.

La diminution de la température centrale après la destruction de la thyroïde introduit dans l'expérience une cause de variation supplémentaire de la consommation d'oxygène. Notons que chez un rat normal, une variation de 1° C de sa température centrale s'accompagne d'une variation de la consommation d'oxygène de 1 $l\,m^{-2}\,h^{-1}$, soit 18 pour 100 de son métabolisme de repos diurne (2.4.3.2.2.).

Dans l'analyse des effets de la thyroïdectomie, il faut tenir compte de cette cause de variation. On peut aussi éliminer expérimentalement ce facteur. En effet, l'expérience montre qu'en élevant la température à laquelle se font les mesures de 2° à 4° C, la température centrale du rat éthyroïdé ne présente plus de différence avec celle d'un rat normal. On observe en même temps que les

échanges baissent encore (2.4.3.5.2.). On peut donc en conclure que la température de neutralité thermique est plus élevée chez le rat éthyroïdé, LEIDIG et GRAY (1957) fixent la température de neutralité thermique du rat éthyroïdé à 33°C. Cette valeur est parfaitement en accord avec celle que nous avons déterminée nous-même (2.4.3.5.2.).

2.3.4.3.2. Résultats obtenus au cours d'expériences de longue durée chez le rat 122.

Avant la thyroïdectomie, les mesures sont faites à 30° C et après, à 33° C qui est la nouvelle neutralité thermique du rat éthyroïdé (LEIDIG et GRAY 1957).

Sur la figure 32, nous représentons, à gauche, les histogrammes des mesures de 3 minutes de la consommation d'oxygène du rat 122, avant et après la suppression de la thyroïde et, à droite, les distributions des activités horaires enregistrées pendant les mesures de la consommation d'oxygène. Si l'on compare l'histogramme des mesures de la consommation d'oxygène du rat normal, à celui du rat éthyroïdé, on observe :

1. Un changement de la forme de la distribution,

2. Un glissement vers la gauche de l'histogramme du rat éthyroïdé.

Le changement de forme s'explique par l'augmentation considérable du nombre de mesures de repos par rapport au nombre total de mesures. En effet, on voit nettement que la surface hachurée qui représente les mesures de la consommation d'oxygène de repos est relativement plus importante dans l'histogramme du rat éthyroïdé. Après la thyroïdectomie, la dissymétrie de la distribution est encore plus accentuée.

Le glissement vers la gauche de l'histogramme du rat éthyroïdé traduit la réduction de la consommation d'oxygène. Chez le rat normal, l'intensité des échanges respiratoires est comprise entre 5 et 13 l m^{-2} h^{-1}, alors que chez le rat sans thyroïde, elle est comprise entre 3 et 7 l m^{-2} h^{-1}.

La différence entre la consommation d'oxygène du rat normal et celle du rat éthyroïdé est trop évidente pour qu'il soit nécessaire de tester sa signification. Notons, à ce propos, qu'une analyse statistique rigoureuse présenterait certaines difficultés théoriques, que nous avons déjà mentionnées au chapitre consacré aux méthodes statistiques. Premièrement, aucune des deux distributions n'est normale ; deuxièmement, les variances ne sont pas homogènes, l'écart-type chez le rat normal étant de σ = 1,60 l m^{-2} h^{-1}, et chez le rat éthyroïdé, σ = 0,65.

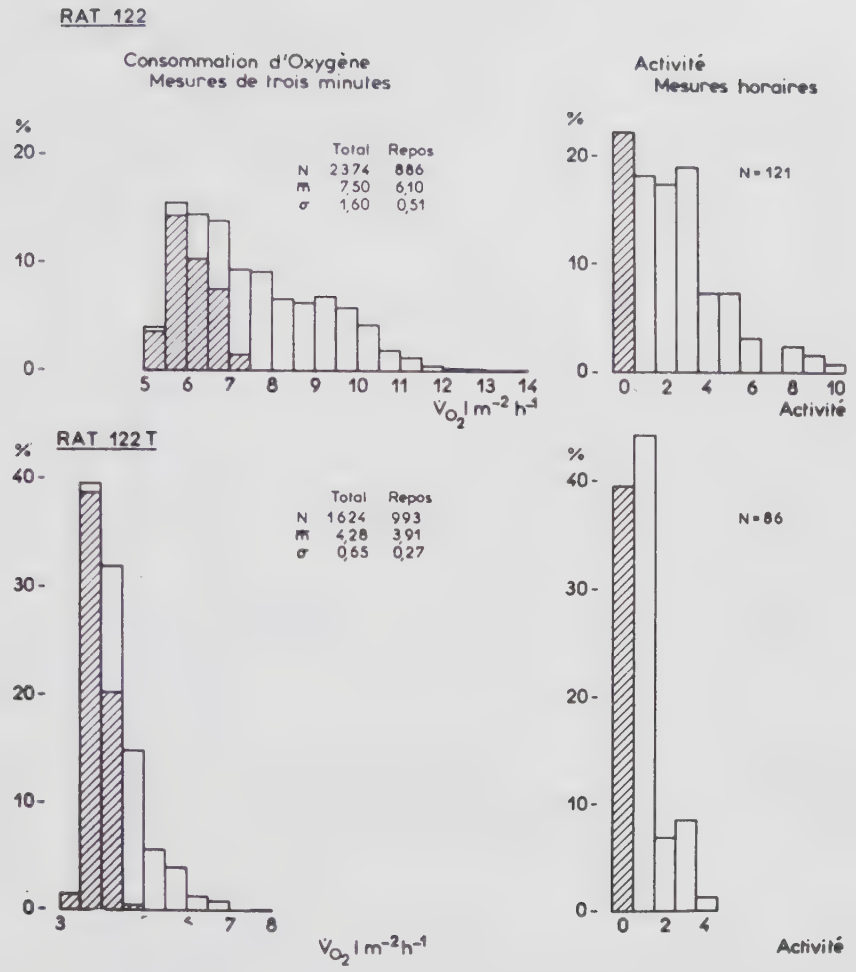


Figure 32.

La suppression de la thyroïde réduit la consommation d'oxygène totale de 43 pour 100 et la consommation d'oxygène de repos de 36 pour 100.

L'examen des histogrammes des mesures d'activité montre que les fortes activités disparaissent après l'ablation de la thyroïde. En revanche, les périodes de repos ou de très faibles activités, figurées en hachuré sur la figure, augmentent considérablement. En d'autres termes, le rat éthyroïdé est moins actif pendant les phases d'activité et reste beaucoup plus longtemps au repos que le rat normal.

Les températures centrales moyennes enregistrées sont, avant la thyroïdectomie, 37, 32 °C + 0,35, et après, 37,80 ° C + 0,22. La température centrale, après thyroïdectomie, est donc nettement supérieure.

TABLEAU XI.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rats	Dates	P_m (')	$\dot{V}_{O_2}$ Total (")	N	♂	$\dot{V}_{O_2}$ Repos ("')	N	Réduction en % $\dot{V}_{O_2}$ Total	Réduction en % $\dot{V}_{O_2}$ Repos
N 118	14.4., 20.4., 29.4. 1959	264	7,62 ± 1,03	82	37,45±0,45	6,22±0,54	931	46,8	39,7
T	7.10., 27.10., 5.11. 1959	253	4,05 ± 0,48	105	37,32±0,28	3,75±0,34	1426		
N 120	9.4., 16.4. 22.4. 1959	293	8,61 ± 1,03	84	37,92±0,38	6,58±0,65	723	43,8	32,8
T	15.10., 22.10., 1959	302	4,84 ± 0,60	71	38,0 ±0,30	4,42±0,54	812		
N 122	27.4., 4.5., 11.5. 1959	244	7,55 ± 0,99	116	37,32±0,35	6,06±0,47	888	43,2	35,6
T	14.10. 18.11. 1959	238	4,29 ± 0,34	86	37,80±0,22	3,90±0,23	997		

(') en g
(") mesures horaires en l m^{-2} h^{-1}
("')mesures de 3 minutes en l m^{-2} h^{-1}

2.3.4.3.3. Résultats obtenus chez six rats.

Toutes les expériences ont été faites à la neutralité thermique du rat, soit 30°C si le rat est normal, soit 33°C s'il est thyroïdectomisé. Les rats 118, 120 et 122 ont été thyroïdectomisés le 8 Juillet 1959, soit trois mois avant la première expérience.

Dans le tableau XI sont consignés : les dates, pour situer les expériences par rapport à un rythme saisonnier éventuel, les poids moyens, les moyennes et les écarts-types de la consommation d'oxygène totale et de repos et les moyennes de la température centrale avec l'écart-type. Précisons que les valeurs de la consommation d'oxygène totale représentent des mesures d'une heure, alors que celles de la consommation d'oxygène de repos sont des mesures de trois minutes. Cette différence de durée entre les mesures explique le grand écart entre les effectifs.

La comparaison des moyennes de la consommation d'oxygène de repos des rats éthyroïdés (colonne 7) montre que la variabilité interindividuelle est relativement faible.

La suppression de la thyroïde réduit le métabolisme total de 43 à 47 pour 100 (colonne 9) et le métabolisme de repos de 36 à 40 pour 100 (colonne 10). Ces valeurs sont en parfait accord, avec celles de NIELSON et collaborateurs (1961).

L'extraconsommation d'oxygène moyenne due à l'activité est calculée à partir de la différence entre le métabolisme total et le métabolisme de repos ; on constate que la destruction de la thyroïde réduit l'extraconsommation d'oxygène de l'ordre de 73 à 82 pour 100.

La comparaison des valeurs des poids moyens (colonne 3), déterminés avant et après la suppression de la thyroïde, montre que le poids a légèrement varié, mais cette variation ne dépasse pas 4,4 pour 100 ; celle-ci n'explique donc qu'une fraction négligeable de la diminution de la consommation d'oxygène.

Les températures centrales moyennes (colonne 6) sont comprises entre 37° et 38°. Ce résultat confirme bien que la température de la neutralité thermique du rat éthyroïdé (33°C) est supérieure à celle du rat normal (30°C).

Pour vérifier si la radiothyroïdectomie a des effets durables, nous avons déterminé à nouveau la consommation d'oxygène des rats 120 T et 122 T, dix mois après l'injection d'^{131}I. Voici les résultats concernant le métabolisme de repos du rat 120 T : le 16 Mai 1960, la consommation d'oxygène de repos, $\overline{\dot{V}_{O_2}}$ est

égale à 4,32 ± 0,23 (N = 302), une semaine après, le 24 Mai 1960, $\overline{\dot{V}}_{O_2}$ est égal à 3,99 ± 0,19 (N = 434). Ces valeurs sont du même ordre de grandeur que celles obtenues trois mois après l'injection d'^{131}I. Un contrôle à l'aide d'une dose "traceuse" d'^{131}I a confirmé l'absence de toute fixation sélective de radioiode.

Dans le tableau XII sont consignés les résultats d'expériences faites dans les conditions suivantes : l'injection d'^{131}I (900 microcuries) a été faite le 22 Juin 1960 chez les rats 130 T et 131 T, et le 9 Décembre 1961 chez le rat 134 T. Chez les deux premiers rats, les expériences commencent environ six mois plus tard, alors que chez ce dernier, il n'y a que cinq semaines entre l'injection d'^{131}I et les mesures de la consommation d'oxygène.

Nous examinerons d'abord les résultats des rats 130 T et 131 T. Les poids des animaux (colonne 3) présentent l'évolution habituelle déjà observée chez le rat normal : au début des expériences, le poids diminue légèrement, puis fluctue autour d'un niveau stable. La consommation d'oxygène de repos, représentée par sa valeur minimum, maximum et moyenne, varie d'une expérience à l'autre, mais il n'y a aucune évolution systématique dans le temps. La variabilité, chez un même animal, est du même ordre que la variabilité entre différents animaux. Fait important, la consommation d'oxygène de repos minimum, déterminée au cours de la première expérience, n'est pas plus élevée que celle déterminée par la suite. Ce résultat montre que la mise en expérience des animaux, n'ayant pourtant pas été entraînés aux conditions expérimentales, a beaucoup moins d'effet chez les rats privés de thyroïde que chez le rat normal. Les rats thyréoprives sont donc beaucoup moins émotifs. Cette émotivité diminuée se manifeste aussi par le calme des animaux qui sont presque tout le temps au repos.

Si nous examinons maintenant les résultats obtenus chez le rat 134T, chez qui nous avons procédé aux mesures cinq semaines après l'injection d'^{131}I, nous constatons que la consommation d'oxygène de repos est encore assez voisine de celle du rat normal (6,65 ± 0,84 l m^{-2} h^{-1}) ; elle diminue régulièrement au cours des expériences suivantes, pour atteindre le même niveau que celui des rats 130 T et 131 T. Il faut donc attendre environ 12 semaines après l'injection d'^{131}I pour que le métabolisme de repos soit constant.

2.3.4.3.4. Discussion.

Il ressort de toutes les expériences rapportées que la destruction de la thyroïde à l'aide du radioiode est complète et définitive. Les résultats obtenus par cette méthode sont facilement reproductibles, ce qui n'est pas toujours le cas avec la suppression chirurgicale de la thyroïde. Les animaux supportent parfaitement

TABLEAU XII.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Rats	Date	P m	$\dot{\bar{V}}_{O_2}$ min.	$\dot{\bar{V}}_{O_2}$ max.	$\dot{\bar{V}}_{O_2}$	σ	N	$\frac{\sigma}{\dot{\bar{V}}_{O_2}} \cdot 100$
130 T	6.12.60	302	3,97	5,14	4,46	0,10	532	2,24
	13.12.60	288	4,21	4,97	4,61	0,21	313	4,56
	21.12.60	295	3,73	4,47	4,07	0,22	236	5,41
	5. 1.61	290	3,90	4,74	4,37	0,26	350	5,95
	12. 1.61	283	4,42	4,84	4,65	0,11	213	2,37
131 T	8.12.60	308	3,80	4,52	4,23	0,14	503	3,31
	14.12.60	265	3,82	4,52	4,13	0,18	370	4,36
	22.12.60	268	2,84	3,43	3,14	0,20	330	6,37
	10. 1.61	270	3,71	4,13	3,94	0,12	385	3,05
	16. 1.61	265	3,58	4,13	3,89	0,15	246	3,86
134 T	19. 1.61	273	4,78	5,74	5,06	0,19	332	3,75
	25. 1.61	273	4,50	5,29	4,83	0,16	254	3,31
	2. 2.61	275	4,46	5,34	4,85	0,19	302	3,93
	28. 2.61	333	3,95	5,29	4,41	0,25	242	5,67

cette dose de radioiode comme l'atteste leur longue survie après l'injection.

La réduction du métabolisme de repos, consécutive à la suppression de la thyroïde, est aussi accompagnée de modifications importantes du comportement général de ces rats thyréoprives. Leur émotivité est nettement diminuée. Transportés dans un nouveau milieu, ils ne l'explorent guère. D'une façon générale, ces rats sont beaucoup plus faciles à manipuler. La suppression de la thyroïde entraîne donc des modifications très importantes dans l'organisme qui dépassent le cadre de la consommation d'oxygène.

Sans faire des études systématiques, nous avons comparé à ces animaux des rats qui ont subi un traitement au propyl-thio-uracile (10 mg de propyl-thio-uracile par 100 g de ratigène pendant au moins deux mois). Ces animaux se présentent tout autrement : ils perdent leurs poils et donnent l'impression d'animaux malades, maintenus dans une même ambiance thermique que les rats traités à l'^{131}I. Quatre rats recevant du propyl-thio-uracile ont des températures centrales de l'ordre de 35,6, 35,2, 35,3 et 35,5°C, alors que les rats 130 T et 131 T qui vivent à côté ont des températures centrales de 37,3 et 37,2 °C.

2.3.4.4. Action d'un greffon intratesticulaire sur la consommation d'oxygène du rat thyréoprive.

2.3.4.4.1. Résultats expérimentaux.

Sur six animaux greffés, deux rats seulement (rats 120 T et 130 T) ont accusé une augmentation du métabolisme de repos. Avant la greffe, la valeur moyenne du métabolisme de repos de toutes les expériences du rat 130 T est de 4,44 $l\ m^{-2}\ h^{1} \pm 0,31$ (N = 1644). Déjà dix jours après la greffe (6 Février 1961), le métabolisme de repos passe à $5,28 \pm 0,19\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$ (N = 196) et atteint $6,21 \pm 0,37\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$ (N = 133), vingt-cinq jours après la greffe. Cette dernière valeur est très proche du métabolisme de repos du rat normal ($6,65 \pm 0,84\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$) ; chez le rat 120 T, la consommation d'oxygène de repos augmente de 22,5 pour 100. Les quatre animaux restants ne montrent aucune modification du métabolisme de repos.

Ce premier résultat montre qu'un greffon de thyroïde introduit dans le testicule peut augmenter le métabolisme de repos d'un rat éthyroïdé au point de restituer au métabolisme de repos sa valeur normale. Les échecs peuvent alors être interprétés de deux manières :

1. Les transplants thyroïdiens ont été rejetés ;

2. Les greffons, bien que développés normalement, sont quantitativement insuffisants pour modifier le métabolisme de repos, autrement dit, pour faire augmenter les oxydations cellulaires de tout l'organisme.

Pour tester la première hypothèse, il y a deux méthodes :

- Le contrôle au radioiode de l'état fonctionnel du greffon thyroïdien,

- le prélèvement du testicule pour un examen histologique.

Nous avons appliqué ces méthodes chez deux animaux :
les rats 122 T et 124 T.

Chez le rat 122 T, le test à l'^{131}I était négatif et l'autopsie a montré une infection du testicule qui ne renfermait plus de tissu thyroïdien reconnaissable. Ce cas peut être considéré comme une expérience de contrôle : les interventions opératoires et l'infection secondaire du testicule n'ont pas modifié le métabolisme de repos.

Chez le rat 124 T, le test à l'^{131}I a montré que le greffon thyroïdien était apte à fixer l'iode. Ce greffon était donc vivant, ce que l'examen histologique a confirmé. La figure 33 montre une coupe histologique du testicule porte-greffon.

On voit un volumineux greffon thyroïdien constitué de vésicules qui présentent les caractères morphologiques d'une activité glandulaire d'intensité moyenne. Les cellules apparaissent cylindriques. A l'immersion, on voit que le cytoplasme renferme par endroit des gouttelettes colloïdes P.A.S. positives, signe d'une résorption de la colloïde vésiculaire, telle qu'on l'observe sous l'influence de la thyréostimuline (PORTE et PETROVIC, 1961).
Pour favoriser la reprise fonctionnelle du greffon thyroïdien, nous avons greffé conjointement un fragment de préhypophyse.

Les tubes séminifères, situés au voisinage du greffon thyroïdien, sont en excellent état et les cellules interstitielles ne montrent pas de modifications. Aucune réaction de nature immunologique ne s'est manifestée dans ces conditions expérimentales.

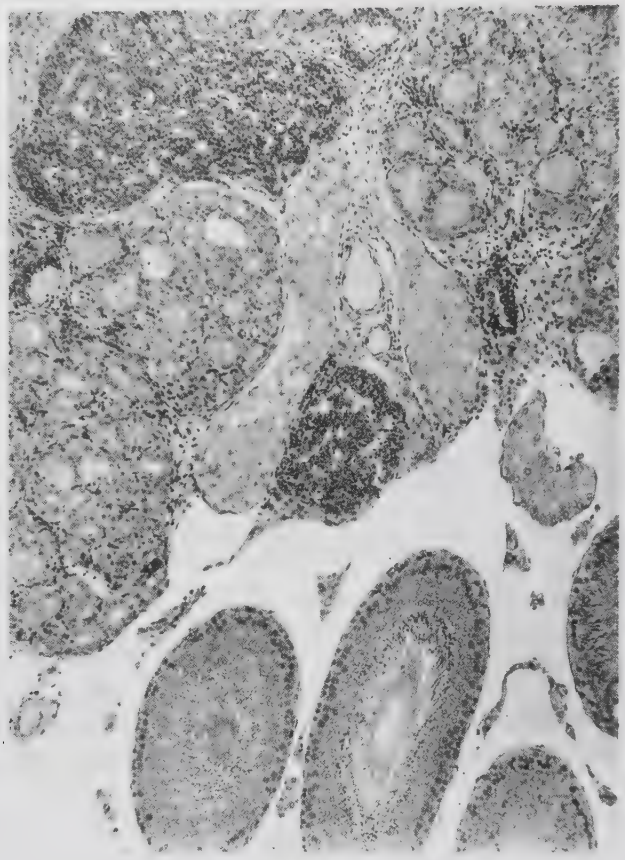


Figure 33.

L'expérience du rat 124 T est une première indication concernant la deuxième hypothèse, à savoir que même vivant, un greffon peut-être insuffisant pour modifier le métabolisme de repos.

Pour éprouver la deuxième hypothèse, nous avons procédé à une seconde greffe de tissu thyroïdien dans le testicule controlatéral. La figure 34 illustre l'expérience complète du rat 131 T. Avant la greffe, le métabolisme de repos fluctue autour d'une valeur moyenne de 3,91 $\pm$ 0,41 l m^{-2} h^{-1} (N = 1834). La première greffe qui a lieu le 6 Février 1961 laisse le métabolisme de repos inchangé (4,09 $\pm$ 0,40 l m^{-2} h^{-1}; N = 527). Une deuxième greffe (3 mars 1961) se montre active dix jours après son implantation, le métabolisme de repos est de 5,60 $\pm$ 0,15 (N = 113) ; neuf jours plus tard, il est de 5,32 $\pm$ 0,26 (N = 217).

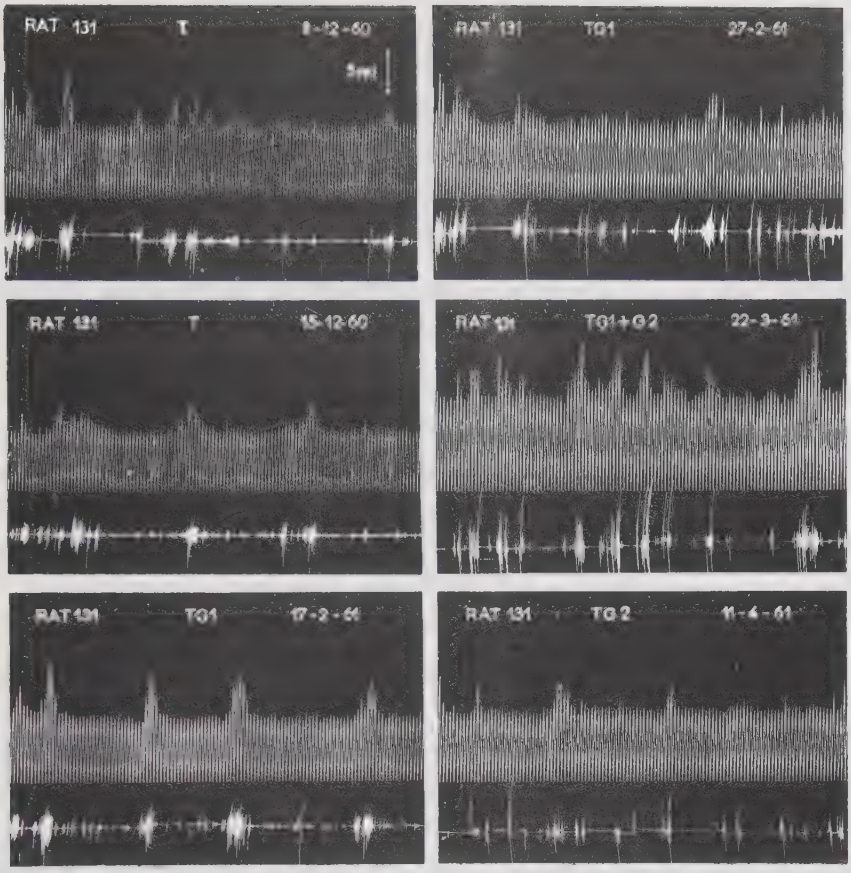


Figure 34.

Pour étudier alors le rôle du premier greffon qui, agissant seul, s'était avéré inactif sur le métabolisme de repos, nous l'avons supprimé en enlevant le testicule porte-greffon. Cette suppression qui a lieu le 23 Mars 1961 entraîne une chute du métabolisme de repos qui tombe à sa valeur de départ, 4,11 + 0,23 (N = 184). Ces résultats montrent que chaque greffon était vivant et fonctionnel, mais qu'agissant isolément, aucun n'était capable, à lui seul, d'augmenter le métabolisme de repos.

Les résultats obtenus chez le rat 134 T sont tout à fait comparables : avant la greffe, le métabolisme de repos est de 4,41 $\pm$ 0,25 (N = 242), après la première greffe, le métabolisme de repos est de 4,73 $\pm$ 0,22 (N = 246). Après la deuxième greffe, le métabolisme de repos passe à 6,43 $\pm$ 0,41 (N = 200). La suppression du premier greffon est suivie d'une légère diminution du métabolisme de repos qui est de 6,09 $\pm$ 0,32 l m^{-2} h^{-1} (N = 113).

2.3.4.4.2. Discussion.

Les résultats précédents montrent qu'un greffon de tissu thyroïdien, introduit dans le testicule, peut modifier les échanges respiratoires de tout l'orga-

Parallèlement, les actogrammes accusent une augmentation du niveau d'activité. La thyroïde transplantée étant apte à exercer une action sur l'organisme pris dans son ensemble, la méthode de greffe s'avère être un moyen d'analyse de l'action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme. L'aptitude des rats éthyroïdés à réagir à l'influence de greffons de thyroïde montre que la radiothyroïdectomie ne détruit pas le récepteur de la thyroxine.

L'interprétation des résultats soulève un problème méthodologique. La température de la neutralité thermique du rat thyréoprive est de 33°C. Mais du fait de l'augmentation du métabolisme des rats greffés, cette température ne représente plus la température de neutralité thermique des rats greffés. Le métabolisme de repos des rats greffés ne répond donc pas rigoureusement aux critères de mesure du métabolisme de base. De nouvelles recherches sont nécessaires pour fixer avec précision le degré de suppléance des greffons thyroïdiens dans leur effet sur le métabolisme de base.

2.3.4.5. Action de la thyroïde sur le rythme nycthéméral du métabolisme de repos.

La comparaison des résultats obtenus chez un même rat avant la thyroïdectomie, après la thyroïdectomie, puis chez l'animal muni de greffons thyroïdiens, permet de se faire une idée générale du rôle de la thyroïde dans le déterminisme de la variation nycthémérale du métabolisme de repos.

2.3.4.5.1. Résultats obtenus chez le rat 120.

La figure 35 rend compte des résultats obtenus au cours des expériences successives faites chez le rat 120 : en ordonnée, la consommation d'oxygène de repos, exprimée en $l\ m^{-2}\ h^{-1}$ pour tenir compte de l'influence du poids du rat, et en abscisse, l'échelle du temps.

La courbe en haut traduit l'évolution du métabolisme de repos du rat normal, la courbe inférieure celle du rat éthyroïdé et la courbe du milieu celle du rat greffé.

Les courbes correspondant au rat normal et au rat greffé ont été enregistrées à 30° C, celle du rat éthyroïdé à 33°C. Pratiquement, le rat greffé se trouvait donc dans des conditions voisines de sa neutralité thermique.

Toutes les courbes accusent une variation nycthémérale. Le métabolisme de repos moyen du rat normal est de $6,97 \pm 0,84\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$ (N = 221), du rat

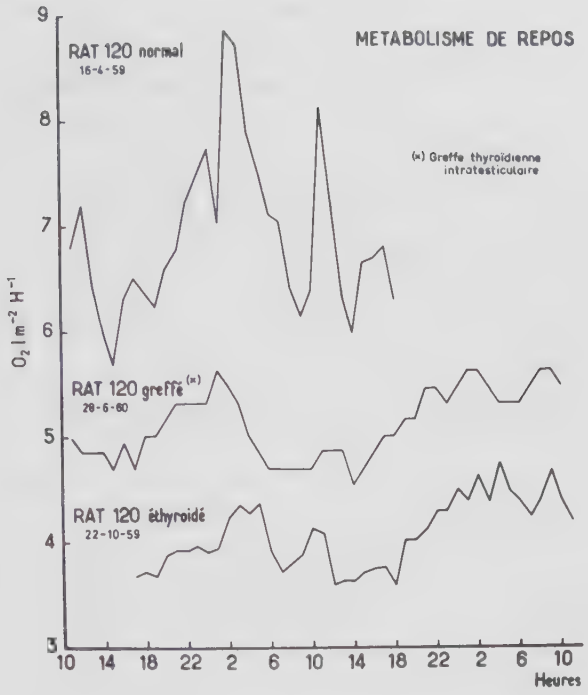


Figure 35.

greffé 4,91 ± 0,29 l $m^{-2}h^{-1}$ (N = 385) et du rat éthyroïdé 4,03 ± 0,34 l m^{-2} h^{-1} (N = 472). Ces données correspondent en gros aux niveaux moyens tels qu'on les détermine graphiquement, et autour desquels oscillent les courbes du métabolisme.

Ces résultats montrent que l'ablation de la thyroïde ne supprime pas la variation nycthémérale et que du tissu thyroïdien, en quantité suffisante, augmente le niveau moyen de la variation nycthémérale. La thyroïde contrôle donc le niveau moyen autour duquel oscille la consommation d'oxygène et l'amplitude de l'oscillation. Elle n'est donc pas un facteur déterminatif du cycle nycthéméral.

2.3.4.5.2. Résultats généraux.

Nous donnons ici une statistique concernant la manifestation du rythme nycthéméral de la consommation d'oxygène de repos et de la température centrale chez le rat normal et le rat éthyroïdé.

Les résultats portent sur 17 rats, répartis dans deux groupes :

1. Un groupe de 12 rats normaux ;

2. Un groupe de 12 rats éthyroïdés.

Sept rats font partie des deux groupes expérimentaux. Ils ont été examinés, avant et après la thyroïdectomie. Leur étude permet d'éliminer l'influence de facteurs interindividuels. Tous les animaux de chaque groupe expérimental ont été soumis à au moins deux enregistrements de longue durée.

Sur 30 enregistrements, obtenus chez les rats normaux, placés dans les conditions du métabolisme de base, 28 accusent la variation circadienne du métabolisme de repos et de la température centrale. L'amplitude de la variation nycthémérale est variable et dépend de l'entraînement des rats aux conditions expérimentales. L'écart entre les niveaux diurne et nocturne peut atteindre 30 pour 100. L'écart de température centrale entre la nuit et le jour est en moyenne de l'ordre de 0,7°C, mais peut atteindre 1,3°C. Au cours de deux expériences, faites chez deux rats différents, ni le métabolisme de repos, ni la température centrale, n'ont présenté de variations systématiques dans le temps. Mais, soulignons que nous n'avons pas trouvé un seul rat qui n'ait jamais présenté de variation nycthémérale.

Sur 30 enregistrements, faits chez le rat éthyroïdé et à sa neutralité thermique (33°C), 23 présentent la variation nycthémérale. L'écart entre les valeurs diurne et nocturne du métabolisme de repos est compris entre 15 et 22 pour 100 par rapport à la valeur diurne. L'écart entre la température centrale nocturne et diurne est de 0,6 à 0,7°C. Dans 7 cas, nous n'avons pas toujours pu mettre en évidence de variation nycthémérale de la température centrale ni du métabolisme de repos. L'absence de rythme n'est pas liée à un rat, car ce groupe ne renfermait non plus de rat ne présentant jamais de variation nycthémérale.

Sur 8 enregistrements, faits à 30°C chez le rat éthyroïdé, il y en a 6 qui ne montrent pas de variation nycthémérale. Au cours de ces expériences, la température centrale des animaux fluctue entre 36,5 °C et 36,8°C ; ces températures sont manifestement en-dessous de la température centrale normale du rat.

2.3.4.6. Discussion.

La variation circadienne de la consommation d'oxygène de repos et de la température centrale subsistent après la suppression complète de la thyroïde. Cette glande endocrine n'est donc pas un facteur déterminatif du rythme nycthéméral. Néanmoins, elle joue un rôle important en déterminant le niveau moyen et l'amplitude de la variation nycthémérale du métabolisme de repos. Elle contrôle aussi l'amplitude du rythme nycthéméral de l'activité motrice. En l'absence de la thyroïde, l'oscillation nycthémérale est plus difficile à mettre en évidence : le rythme circadien devient plus labile. Les expériences de greffe de fragments thyroïdiens confirment et complètent ces résultats.

Nos observations ne nous permettent pas de souscrire à la conclusion formulée par POPOVIC et collaborateurs (1956) selon laquelle le rythme de la température centrale et de la dépense énergétique "disparaissent chez l'animal thyréoprive".

Dans l'interprétation de leurs résultats, ces auteurs n'ont pas tenu compte de la valeur anormalement basse de la température centrale après thyroïdectomie. Leurs expériences étant faites à la température de neutralité thermique du rat normal, les rats thyréoprives ne sont plus dans les mêmes conditions thermiques que les rats normaux. Ils présentent déjà des réactions de thermogenèse (2.4.3.5.) qui masquent la manifestation du rythme nycthéméral. La divergence ne porte donc pas sur les faits observés, mais sur leur interprétation biologique.

2.3.4.7. Conclusion.

La thyroïdectomie totale n'entraîne pas la suppression du cycle nycthéméral du métabolisme de repos et de la température centrale. Elle entraîne une plus grande labilité de ces rythmes.

Il résulte de nos expériences que la thyroïde contrôle le niveau moyen et l'amplitude de l'oscillation nycthémérale du métabolisme de repos.

2.3.5. Influence de la saison sur le métabolisme de repos.

2.3.5.1. Introduction.

La dispersion des différentes séries expérimentales au cours de l'année pose le problème d'une influence éventuelle de la saison sur le métabolisme de repos. Cette influence est surtout importante à connaître quand il s'agit de comparer les résultats d'expériences faites à différentes époques de l'année. Nous nous sommes efforcé d'éviter la variation éventuelle de l'influence du déroulement des saisons en groupant le plus possible les séries expérimentales dans le temps. Mais cette façon de procéder ne s'applique pas toujours. En particulier, dans le cas des expériences sur le rôle de la thyroïde, les différentes expériences s'étendent nécessairement dans le temps. Pour mettre en évidence une influence de la saison, nous avons soumis l'ensemble de nos résultats expérimentaux accumulés entre 1954 et 1961 à une analyse statistique.

2.3.5.2. Analyse statistique des résultats.

Nous avons groupé les mesures de la consommation d'oxygène en tenant compte des différentes sources de variation. Pour éliminer d'emblée l'influence du rythme nycthéméral et de l'activité motrice, seules les mesures de la consommation d'oxygène de repos, faites pendant le minimum de la phase diurne du cycle nycthéméral, servent au calcul statistique. Pour donner à chaque mesure le même poids dans l'analyse statistique, nous ne retenons que des mesures horaires. En pratique, nous ne tenons compte que de la valeur minimum obtenue au cours d'un cycle nycthéméral. Enfin, pour tenir compte de la différence de poids des animaux, nous ramenons la consommation d'oxygène à la surface du rat (') et nous l'exprimons en $l\ m^{-2}\ h^{-1}$. Les résultats proviennent de 49 rats mâles, tous adaptés à 28°C. Tous les animaux sont âgés d'au moins six mois au début des expériences.

Dans l'analyse de variance, nous distinguons douze groupes, correspondants chacun aux mesures effectuées pendant un mois de l'année. En réalité, nous ne disposons de valeurs que pendant onze mois. Aucune expérience n'a jamais été faite au mois d'Août. Le tableau XIII contient les divers termes de l'analyse de variance.

TABLEAU XIII

Variations	D.L.	Variances
Entre les mois	10	0,7719
A l'intérieur d'un mois	127	0,3892
Totale	137	0,4171

La consommation d'oxygène de repos moyenne de tous les rats étudiés est de $6,00 \pm 0,65\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$ (N = 138).

Le rapport F de la "variance entre les mois" à la variance " à l'intérieur du mois" est égal à 1,98 ($D.L._1 = 10$; $D.L._2 = 126$). La comparaison avec les valeurs théoriques du F ($F_{0.05} = 1,90$ et $F_{0.01} \leq 2,47$; $D.L._1 = 10$ et $D.L._2 = 125$) montre que la valeur observée du F est encore significative au seuil de

(') cf. Chapitre 3.5.

0,05. En d'autres termes, la variabilité des mesures de la consommation d'oxygène faites pendant un mois est légèrement inférieure à la variabilité entre groupes des mesures faites pendant des mois différents.

Une différence significative des mesures de la consommation d'oxygène, faites pendant différents mois, ne traduit pas nécessairement un rythme annuel de la consommation d'oxygène de repos. Il faut encore que les moyennes mensuelles de la consommation d'oxygène de repos évoluent systématiquement dans le temps.

La figure 35 montre la répartition des mesures de la consommation d'oxygène de repos dans le temps ; en abscisse, figurent les mois de l'année et en ordonnée le métabolisme de repos. Quel que soit le mois, la majorité des valeurs est comprise entre 5 et 7 $l\ m^{-2}\ h^{-1}$. La figure ne montre aucune variation systématique au cours de l'année. Seule la densité des points varie pendant l'année, le nombre des expériences étant plus élevé entre octobre et décembre que pendant l'été.

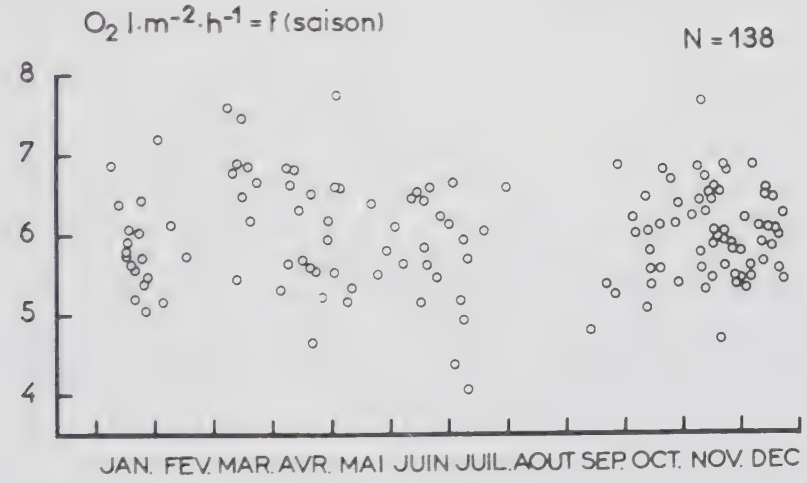


Figure 36

BENEDICT et MAC LEOD (1929) ont trouvé une variation saisonnière du métabolisme de base du rat blanc. Mais ils ont attribué ces variations à l'influence de la température extérieure, car les rats n'étaient pas maintenus à température constante. Nos résultats confirment cette façon de voir. Signalons aussi que SHERWOOD (1936) a observé une diminution du métabolisme de base du rat de février jusqu'en avril ; cette diminution serait liée au poids de l'animal. Enfin, BEATTIE et CHAMBERS (1953) ont constaté qu'à la fin du mois de Mai, le métabolisme de base de rats vivant à 29,5 + 1,0°C diminuait de 5 pour 100. Cependant, ils n'ont pas pu déterminer avec certifude une augmentation automnale du métabolisme de base.

2.3.5.3. Conclusion.

Nos résultats expérimentaux ne nous permettent pas de mettre en évidence une influence du déroulement des saisons sur le métabolisme de repos des rats vivant à la température de 28°C pendant toute l'année.

2.3.6. Rapport entre le cycle nycthéméral du métabolisme de repos, de la température centrale et de l'activité motrice.

2.3.6.1. Introduction.

Le rat est un animal nocturne. Toute sa vie de relation se manifeste normalement la nuit. En particulier, l'activité motrice de cet animal passe par un maximum pendant la phase nocturne de son rythme nycthéméral. Comme, par ailleurs, des manifestations purement végétatives, telles que le métabolisme de repos et la température centrale, sont aussi plus importantes la nuit que le jour, la question se pose alors de savoir quels sont les rapports entre les cycles nycthéméraux de la vie végétative et ceux de la vie de relation ? Le synchronisme de ces phénomènes peut impliquer que l'un d'eux conditionne l'autre. On peut concevoir, par exemple, que le métabolisme de repos s'élève par suite de l'augmentation du niveau de l'activité motrice. Il s'agirait alors en quelque sorte d'une dette d'oxygène contractée pendant les phases d'activité. Au contraire, on peut aussi penser qu'une forte activité musculaire n'est possible que si l'ensemble des oxydations cellulaires a atteint un certain niveau. Si cette dernière hypothèse est est exacte, il faudrait que le métabolisme de repos augmente déjà vers le soir, avant l'apparition des fortes activités motrices.

2.3.6.2. Résultats expérimentaux.

En haut de la figure 37 sont reproduites les courbes d'évolution du métabolisme de repos, de la température centrale et de l'activité motrice des rats 118 et 120.

Examinons d'abord le graphique correspondant au rat 118. Sur les courbes du métabolisme de repos et de la température centrale, on distingue nettement les différentes phases du cycle nycthéméral que nous avons décrites. La courbe de l'activité motrice est d'abord très élevée, ce qui correspond à une forte activité faisant suite à la mise en expérience du rat. A partir de minuit, l'activité motrice diminue. Cette diminution de l'activité précède celle du mé-

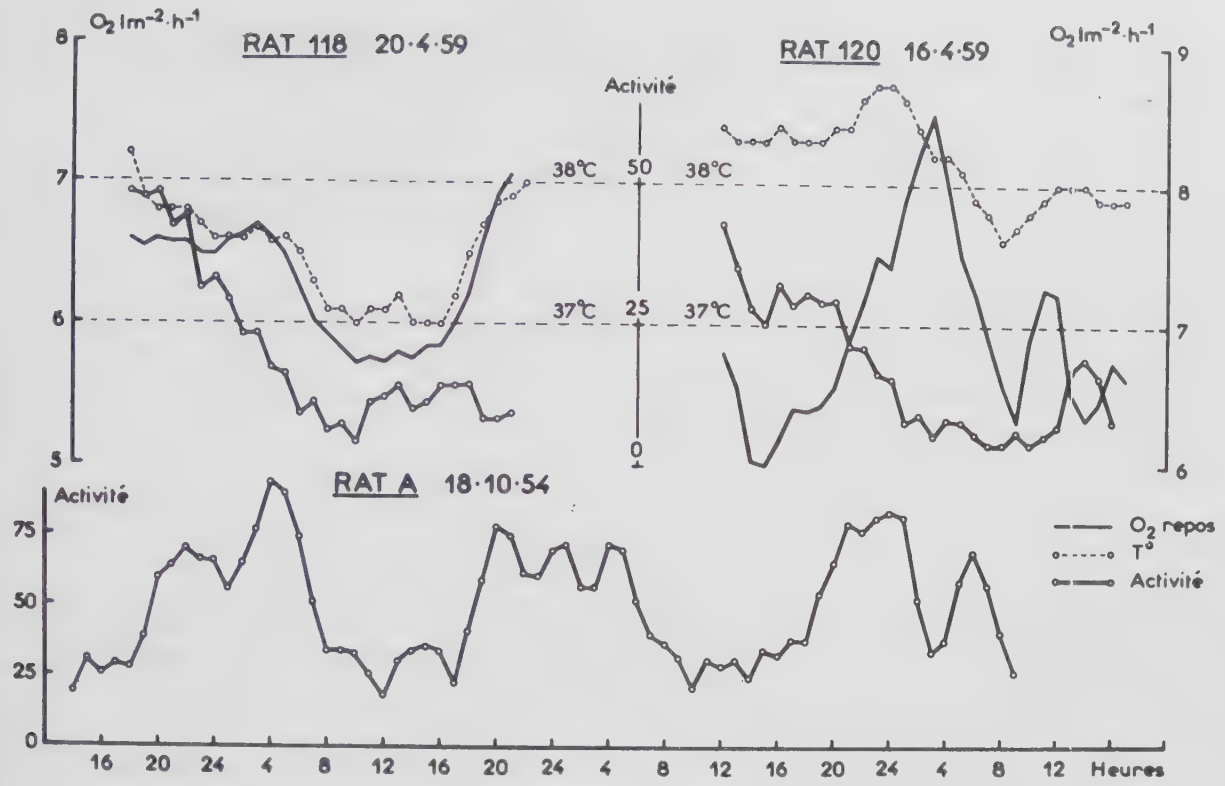


Figure 37.

tabolisme de repos de presque 4 heures. Enfin, fait important à noter, l'activité motrice ne remonte plus au début de la nuit suivante, alors que le métabolisme de repos et la température centrale augmentent et atteignent leur niveau nocturne vers 20 heures. Cet exemple montre que l'augmentation du métabolisme de repos n n'est pas consécutive à celle de l'activité motrice. Il apparaît nettement, sur les courbes obtenues chez le rat 120, que la dissociation entre l'évolution nycthémérale du métabolisme de repos et celle de l'activité motrice est encore plus complète. Pendant toute la forte remontée de la consommation d'oxygène de repos, l'activité motrice ne cesse de diminuer. Pendant la phase nocturne, les rythmes nycthéméraux du métabolisme de repos et de l'activité motrice sont en opposition de phase. Dans ce cas encore, l'augmentation du métabolisme de repos vers le soir apparaît indépendante de l'évolution de l'activité motrice.

D'une façon générale, nous avons constaté que si la durée des expériences augmente, le rythme d'activité apparaît de moins en moins. En particulier, au cours des expériences qui englobent deux phases nocturnes, l'activité motrice n'atteint plus son niveau nocturne pendant la deuxième nuit.

Le rat, maintenu dans les mêmes conditions expérimentales pendant plusieurs jours consécutifs, mais disposant de nourriture et d'eau, présente un rythme nycthéméral prononcé de l'activité motrice. La courbe en bas de la figure 37 correspond à l'évolution de l'activité motrice d'un rat qui dispose de grains et d'eau dans la cage à métabolisme. L'activité motrice évolue d'une façon cyclique, les alternances des niveaux élevés et faibles correspondent bien à une évolution nycthémérale.

L'influence du jeûne se traduit donc par une diminution du niveau de l'activité, dont le rythme nycthéméral n'apparaît plus. Par contre, ni le rythme du métabolisme de repos, ni celui de la température centrale ne sont touchés par des jeûnes de l'ordre de 50 heures.

De l'examen de l'ensemble des courbes du métabolisme de repos, de la température centrale et de l'activité motrice, nous pouvons retenir :

1. Chez le rat entraîné, le cycle nycthéméral du métabolisme de repos est un phénomène plus constant et plus régulier que le cycle nycthéméral de l'activité motrice.

2. Le passage du niveau d'activité diurne au niveau nocturne ne précède jamais l'augmentation du métabolisme de repos.

3. Les activités élevées ne surviennent jamais quand le niveau du métabolisme de repos est bas.

En général, les rythmes du métabolisme de repos, de la température centrale et de l'activité motrice évoluent parallèlement dans le temps, faisant apparaître ainsi un couplage étroit entre eux. Cependant, sous l'influence de facteurs liés à l'expérimentation, ces rythmes peuvent se déphaser au point que les rythmes du métabolisme de repos et de l'activité motrice soient en opposition de phase. Dans certains cas, l'évolution circadienne du métabolisme de repos se manifeste en l'absence de rythme nycthéméral de l'activité motrice - (HEUSNER, 1957).

Dans aucun cas, le passage du niveau d'activité diurne au niveau élevé nocturne ne précède l'augmentation du métabolisme de repos. Au contraire, il apparaît plutôt que c'est le niveau du métabolisme de repos qui conditionne la manifestation de fortes activités musculaires. Le couplage entre les deux phénomènes périodiques se fait selon diverses modalités : il peut être très lâche ou très apparent.

2,4. La thermorégulation du rat placé à la neutralité thermique.

2.4.1. Introduction.

La régulation de la température centrale d'un homéotherme repose sur le contrôle des mécanismes de production de chaleur (HART, 1962) et sur le contrôle des mécanismes de déperdition (HARDY, 1962 ; BENZINGER, 1962). D'une façon générale, la température d'un système fermé ne peut rester constante que s'il y a égalité entre la chaleur reçue ou produite et la chaleur cédée. Les mécanismes de la thermorégulation qui tendent à réaliser cet équilibre rendent ainsi la température du milieu intérieur indépendante des variations thermiques du milieu extérieur.

A la neutralité thermique et dans les conditions du métabolisme de base, la chaleur perdue par un homéotherme correspond exactement à la dépense calorique inhérente au fonctionnement normal de l'organisme, en l'absence de toute autre dépense contingente. Cette égalité n'est réalisée que dans certaines conditions de température ambiante. Dans cette zone de température extérieure, le "thermostat-animal" n'est plus sollicité par la température du milieu extérieur. Il n'est sollicité que par des perturbations thermiques d'origine interne. En effet, à la neutralité thermique, l'égalité entre la production de chaleur et son écoulement n'est établie que pour la production calorique de base. Toute augmentation de la chaleur produite rompt nécessairement cet équilibre. Pour le rétablir, il faut que l'organisme réajuste la perte de chaleur à la nouvelle production.

La neutralité thermique offre donc des possibilités tout à fait particulières pour étudier le fonctionnement du thermostat-animal.

Nous abordons expérimentalement ce problème par l'étude de la relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale. L'on sait depuis les expériences de LAVOISIER et de LAPLAGE (1780) que les oxydations sont à l'origine de la chaleur animale. L'intensité des combustions étant liée à la quantité d'oxygène mise en jeu par la réaction, la chaleur produite est en fonction de la consommation d'oxygène. L'établissement du rapport entre la consommation d'oxygène et la quantité de chaleur formée constitue une étape préliminaire aux recherches que nous nous sommes proposé d'entreprendre.

2.4.2. Relation entre l'oxygène consommé et la chaleur produite.

Dans une réaction d'oxydation simple, la quantité de chaleur formée dépend d'une part du volume d'oxygène fixé et d'autre part de la nature chimique du substrat oxydé. Le rapport entre le volume de gaz carbonique apparu et le volume d'oxygène absorbé varie avec la nature chimique de la substance oxydée.

Ces faits, transposés en physiologie, signifient que la relation entre la consommation d'oxygène et la chaleur animale est fonction des aliments brûlés et que le rapport entre le volume d'oxygène consommé et le volume de gaz carbonique rejeté - le quotient respiratoire - permet de connaître la nature chimique des aliments brûlés (KAYSER, 1963).

2.4.2.2. Le quotient respiratoire.

Le quotient respiratoire est constant si l'animal brûle le même aliment pendant toute la durée de l'expérience. Nous visons à réaliser cette condition en supprimant toute nourriture aux animaux, 24 heures avant les mesures, et en les obligeant ainsi à vivre sur leurs réserves pendant toute la durée de l'expérience.

Pour déterminer le quotient respiratoire, nous mesurons simultanément la consommation d'oxygène et le gaz carbonique produit par la méthode de BENEDICT (1929). La mesure de l'oxygène est volumétrique ; elle est décrite dans le chapitre consacré aux méthodes. La détermination du gaz carbonique est pondérale. Elle fait intervenir la pesée des quatre absorbeurs de gaz carbonique, placés après la cage à métabolisme. Il faut faire huit pesées pour déterminer tout le gaz carbonique fixé. En évaluant l'erreur absolue commise sur chaque pesée à 1 mg, l'erreur absolue totale est de 8 mg. Pour rendre cette erreur négligeable par rapport à la quantité totale de gaz carbonique, il faut adapter la durée de la mesure à la vitesse de production du gaz carbonique. Comme un rat produit de l'ordre de 350 mg de CO_2 en une heure, l'erreur relative commise sur une mesure horaire du gaz carbonique est de l'ordre de 2,3 pour 100.

Nos résultats expérimentaux proviennent de mesures horaires. Les valeurs rapportées ici sont obtenues chez 13 rats mâles, placés dans les conditions expérimentales déjà décrites. La durée totale des mesures est de 162 heures.

L'étude statistique d'un quotient présente certaines difficultés (LISON, 1958). Dans l'étude présente, on peut les contourner en remplaçant l'étude des quotients respiratoires par celle de la régression entre la consommation d'oxygène et le rejet du gaz carbonique (KOPF, 1962). Si la relation entre ces variables est linéaire, la pente de la droite de régression - le coefficient de régression - représente le quotient respiratoire.

La figure 38 reproduit le graphique obtenu en portant la consomma-

tion d'oxygène en abscisse et le volume de gaz carbonique, rejeté dans le même temps, en ordonnée. Les points de la courbe représentent aussi bien les mesures faites chez le rat immobile que celles obtenues chez le rat actif.

Les points se répartissent bien autour d'une droite dont l'équation a la forme suivante :

$$\dot{V}_{CO_2} = Q.R. \cdot \dot{V}_{O_2}$$

La droite tracée dans l'ensemble des points passe par l'origine des axes de coordonnées. Sa pente est de 0,75. Les tables (BRODY, 1945) montrent qu'à cette valeur du Q.R. correspond un coefficient thermique de 4,73 kilocalories par litre d'oxygène consommé.

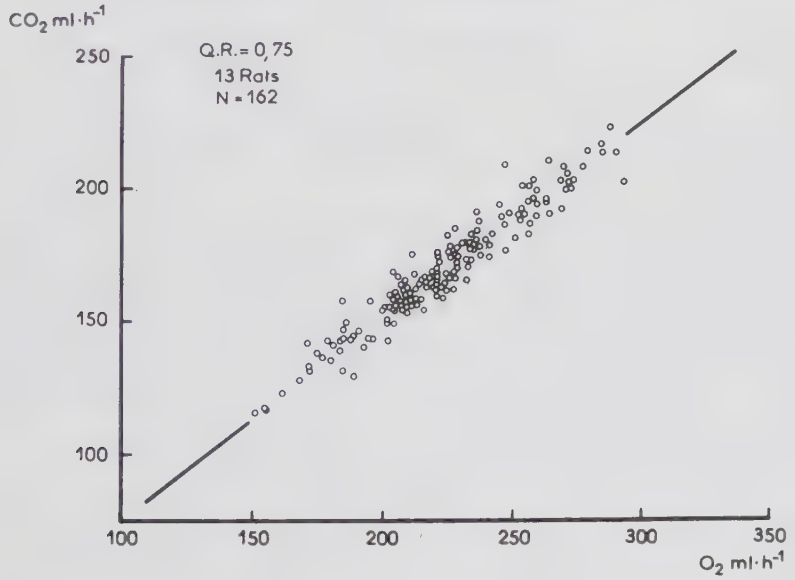


Figure 38.

2.4.2.3. Discussion.

La parfaite linéarité de la relation entre le volume d'oxygène et le volume de gaz carbonique montre que le quotient respiratoire reste constant quelle que soit la cause de variation de la consommation d'oxygène. En particulier, ni l'activité musculaire, ni le facteur nycthéméral ne modifient le quotient respiratoire.

Les points provenant des différents animaux se mélangent au hasard. Il n'y a donc pas de différences interindividuelles du quotient respiratoire.

La valeur du quotient respiratoire déterminée est égale à celle indiquée par KLEIBER (1961) chez le rat placé dans les conditions du métabolisme de base.

Ces résultats montrent que dans des conditions expérimentales constantes, on arrive facilement à reproduire la même valeur du quotient respiratoire. Donc, dans ces conditions, on peut appliquer toujours le même coefficient thermique pour calculer la chaleur produite, à partir de la consommation d'oxygène.

La reproductibilité de la valeur du quotient respiratoire rend sa détermination systématique superflue, pour le but que nous nous sommes proposé. Nous avons donc renoncé dans nos recherches ultérieures à la mesure du gaz carbonique. C'est la suppression de la mesure pondérale du gaz carbonique qui a rendu possible les améliorations techniques de la mesure de la consommation d'oxygène que nous avons décrites. En particulier, l'enregistrement continu des volumes d'oxygène consommés en trois minutes est incompatible avec une détermination pondérale du gaz carbonique car l'intervention constante nécessitée par la pesée des absorbeurs perturbe trop l'équilibre thermique du montage.

Ajoutons encore que l'erreur commise sur la détermination du quotient respiratoire ne permet pas de mettre en évidence d'éventuelles fluctuations rapides. De plus, le coefficient thermique présente une variation totale qui, ramenée à la valeur moyenne, est de plus ou moins 3,7 pour 100 (4,866 $\pm$ 0,18). Or, l'erreur sur la détermination du gaz carbonique est déjà de 2,3 pour 100 à laquelle il faut encore ajouter une erreur du même ordre pour la consommation d'oxygène. Dans les meilleures conditions expérimentales, la précision de la détermination du quotient respiratoire est du même ordre que la variation physiologique du coefficient thermique autour de sa valeur moyenne.

2.4.2.4. Conclusion.

Dans nos conditions expérimentales, nous pouvons calculer la chaleur produite par un rat à partir de la consommation d'oxygène en appliquant la relation :

$$\dot{Q}\ \text{cal} = 4,73\ .\ \dot{V}_{O_2}\quad \text{l}$$

L'existence d'un rapport fixe entre la consommation d'oxygène et la quantité de chaleur justifie l'emploi du terme "métabolisme" pour "consomma-

tion d'oxygène".

2.4.3 Relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale.

2.4.3.1. Considérations méthodologiques.

L'interprétation des graphiques, construits à l'aide des valeurs de la consommation d'oxygène et de la température centrale, n'est pas immédiate. Elle soulève tout d'abord un problème théorique concernant la nature physique ou physico-chimique de la fonction qui lie ces deux variables. Elle pose aussi un problème d'ordre statistique : comment établir la fonction théorique à partir des données expérimentales ?

2.4.3.1.1. Le problème physiologique.

La relation entre la température centrale et la consommation d'oxygène est complexe. D'une part, la consommation d'oxygène étant à la base de la production de la chaleur animale, c'est d'elle, compte tenu des conditions de perte de chaleur, que dépend la température centrale d'un animal.

D'autre part, l'on sait que la vitesse d'une réaction chimique est fonction de la température des réactifs. Cette relation est exprimée par la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS (ARRHENIUS, 1908). Chez l'animal, cela signifie que son métabolisme est, entre autre, aussi une fonction de la température centrale.

En particulier, si les conditions de perte de chaleur sont constantes, la consommation d'oxygène détermine directement la température centrale, qui, à son tour, réagit sur la consommation d'oxygène suivant la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS (BURTON et EDHOLM, 1955).

En période de régime, les échanges respiratoires et la température centrale doivent donc satisfaire simultanément à deux lois : une loi physique régissant l'écoulement de la chaleur produite (HARDY, 1949), une loi physico-chimique, celle de VAN'T HOFF-ARRHENIUS.

Dans nos conditions expérimentales, nous pouvons établir une loi théorique qui lie la température centrale à la consommation d'oxygène, si nous supposons réalisées les conditions suivantes :

1. La quantité de chaleur perdue est égale à la quantité de chaleur produite,

2. L'écoulement de la chaleur vers la surface de l'animal obéit à la loi de FOURRIER :

$$(1) \quad \frac{dQ}{dt} = -k_1 \; S \; \frac{d\vartheta^\circ}{dx}$$

$\frac{dQ}{dt}$ = quantité de chaleur perdue par unité de temps ;

$\frac{d\vartheta^\circ}{dx}$ = gradient thermique entre le centre et la surface animal ;

dx = épaisseur de la couche à travers laquelle s'écoule la chaleur ;

k_1 = conductance thermique des tissus ;

S = surface déperditrice de l'animal.

Si l'écoulement de chaleur est constant, c'est-à-dire en période de régime, la relation (1) s'écrit :

$$(2) \quad \dot{Q} = -k_2 \; (\vartheta^\circ_c - \vartheta^\circ_s) \text{ ou } k_2 = \frac{k_1 \cdot S}{x}$$

ϑ°_c = température centrale ;

ϑ°_s = température de la surface (peau) ;

k_2 = constante de proportionnalité dépendant de la surface déperditrice, de la conductance thermique des tissus et de l'épaisseur de la couche traversée par le flux de chaleur.

3. la chaleur qui arrive à la surface de l'animal est perdue par conduction, convection, radiation et par évaporation.

4. La chaleur perdue par conduction, convection et radiation obéit, à première approximation, à la loi dite de NEWTON qui régit le refroidissement d'un corps préalablement chauffé et placé dans un courant d'air (HARDY, 1949) :

$$(3) \quad \dot{Q} = k_3 \cdot S \; (\vartheta^\circ_s - \vartheta^\circ_{ext})$$

N.B. Pour l'établissement de la relation (4), nous renvoyons le lecteur à l'addentum à la fin du volume.

ϑ°_{s} = température de la surface ;

ϑ°_{ext} = température extérieure ;

k_3 = constante de proportionnalité.

5. La chaleur latente perdue par évaporation représente α pour 100 de la chaleur totale.

En tenant compte de ces cinq propositions, on peut écrire la relation générale suivante :

$$(4) \quad \dot{Q} = k \ (\vartheta^{\circ}_{c} - \vartheta^{\circ}_{ext}) \ (1 + \alpha)$$

Dans nos conditions expérimentales, où nous maintenons la température extérieure constante, et en tenant compte de la relation

$$(5) \quad \dot{Q}_{Cal} = 4,73 \cdot \dot{V}_{O_2} \ 1$$

L'équation (5) s'écrit :

$$(6) \quad \dot{V}_{O_2} = \left(\frac{1 + \alpha}{4,73}\right) \cdot k \ (\vartheta^{\circ}_{c} - 30°)$$

Cette formule montre que la relation entre la température centrale et la consommation d'oxygène est linéaire si la température extérieure est constante.

La relation (6) traduit les rapports entre la quantité de chaleur produite et la température qui en résulte. Elle montre que pour une production de chaleur donnée, il s'établit à une certaine température un régime d'équilibre caractérisé par l'égalité entre la chaleur produite et la chaleur perdue. Si la production de chaleur augmente, la température va augmenter jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre s'établisse entre la production et la perte de chaleur. Cet équilibre sera réalisé si le nouveau gradient thermique entre l'animal et le milieu extérieur permet l'écoulement de la nouvelle quantité de chaleur produite.

La loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS s'exprime par la relation (PRECHT, 1955) :

$$\dot{V}_{O_2\,2} = \dot{V}_{O_2\,1} \ e^{\frac{T_2 - T_1}{T_2 \cdot T_1} \frac{\mu}{R}}$$

$\dot{V}_{O_2}{}_2$ = consommation d'oxygène à la température T_2 ;

$\dot{V}_{O_2}{}_1$ = consommation d'oxygène à la température T_1 ;

T_1 et T_2 = température absolue ;

μ = incrément thermique critique ;
R = constante des gaz parfaits ;
e = base des log. naturels.

Cette relation est exponentielle.

Pour que ces deux relations soient simultanément satisfaites, il faut que les variables, température centrale et consommation d'oxygène prennent des valeurs qui soient une solution commune des équations que définissent ces deux fonctions. Cela signifie que seules les coordonnées des points d'intersections des deux courbes remplissent cette condition.

La figure 39 montre deux graphiques qui illustrent les deux cas théoriques limites. Ces courbes théoriques ont été calculées à partir des données expérimentales obtenues chez le rat 122 au cours de trois expériences.

A partir du point défini par les coordonnées :

$\dot{V}_{\circ O_2} = 5{,}26\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$ et $\vartheta^{\circ}_c = 36{,}9°C$

(2.4.3.3.3.2.) nous calculons :

1. La droite théorique de la loi de NEWTON

$\dot{V}_{\circ O_2} = k\ (\vartheta^{\circ}_c - 30°)$ (fig. 39a)

où $k = \frac{5{,}26}{36{,}9 - 30}$

2. La courbe théorique de la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS en admettant un Q_{10} égal à 2,5 (BURTON et EDHOLM, 1955) (Fig. 39b).

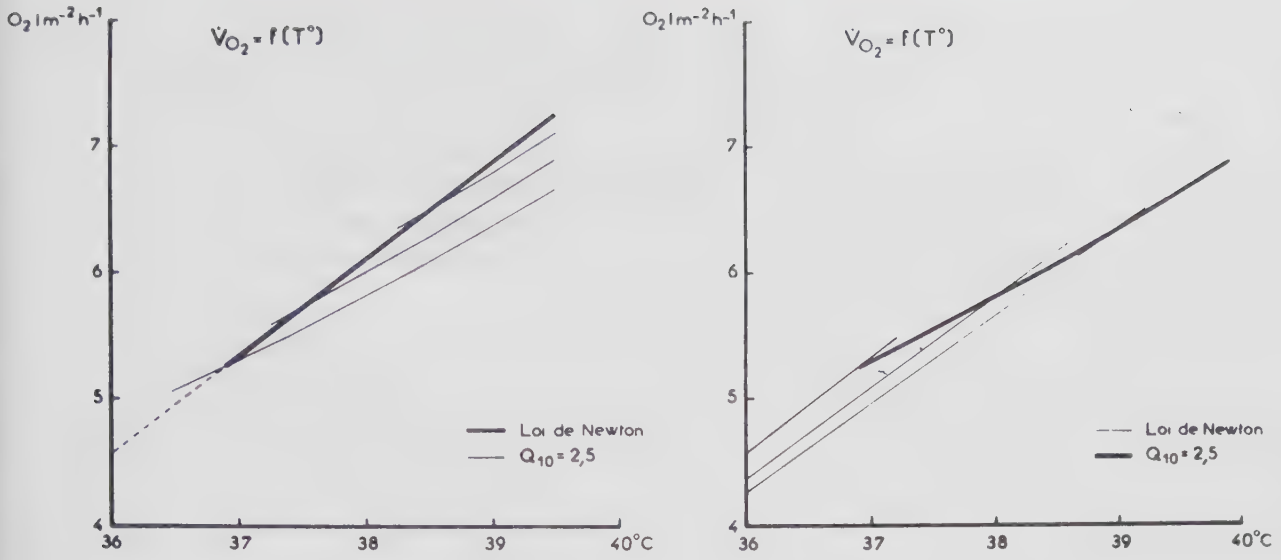


Figure 39.

Ces deux courbes délimitent une surface dans laquelle doit se situer la relation expérimentale. Si la consommation d'oxygène augmente sous l'influence d'un autre facteur que la température centrale, la température centrale va augmenter plus que ne le prévoit la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS. La résistance à l'écoulement de la chaleur restant constante, la température centrale va varier selon la droite de NEWTON (droite épaisse, fig. 39a). Mais à chaque instant, la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS doit être satisfaite, ce qui est traduit sur la figure par le glissement de la courbe (traits fins) représentant la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS.

Le graphique (39b) illustre le cas où la température centrale seule est responsable des variations de la consommation d'oxygène. Le rat peut faire varier sa température centrale en modifiant sa conductance thermique globale, ce qui signifie que la droite de NEWTON qui passe par un point fixe de coordonnées $\vartheta_c^\circ = 30°C$, $\dot{V}_{O_2} = 0$ pivote autour de ce point et balaie la courbe de VAN'T HOFF-ARRHENIUS.

Ces deux cas sont théoriques ; l'analyse statistique des résultats doit montrer lequel des deux schémas s'applique le mieux.

2.4.3.1.2. Le problème statistique.

Le traitement statistique du matériel expérimental présente certaines

difficultés. La faible marge de variation de la température centrale (de l'ordre de 1,5°C) fait que n'importe quelle courbe peut être confondue avec sa tangente dans l'intervalle de variation considéré. En première approximation, le calcul statistique permet d'établir si la corrélation observée est significative où non ; ce calcul reste cependant insuffisant pour apporter de nouvelles précisions. Une analyse statistique plus détaillée, en particulier, l'estimation des paramètres de la fonction, suppose connue la forme de la relation. Nous sommes donc réduit à formuler des hypothèses quant à la forme de la relation.

A la faible variation de la température centrale s'ajoute une autre difficulté. La température que nous mesurons correspond en toute rigueur à une température très localisée au niveau de la sonde, alors que la consommation d'oxygène concerne l'ensemble de l'organisme. Dans l'analyse statistique, nous admettons que la température centrale mesurée est directement proportionnelle à la température du noyau et à la température moyenne du corps.

Si nous confondons dans l'intervalle de la variation de la température centrale la courbe de la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS avec sa tangente, nous pouvons encore distinguer cette loi de la loi de NEWTON, car sa pente est nettement plus faible.

L'estimation de la vraie pente d'une fonction linéaire est un problème statistique difficile à résoudre. Ce problème a été traité par MADANSKY (1959), à qui nous empruntons les considérations théoriques suivantes.

X et Z étant les vraies valeurs que nous voulons connaître, et pour une valeur de X déterminée, Z étant égal à :

$$(1) \quad Z \mid X = \alpha + \beta X + t$$

t est une quantité aléatoire normalement distribuée.

En réalité, nous observons :

$$(2) \quad z = S + v$$

$$(3) \quad x = X + u$$

v et u sont des erreurs de mesures pouvant être de plus en plus faibles.

Si nous posons :

$$Y = \alpha + \beta X$$

Y étant la valeur estimée à partir de X,

$$(4) \quad y = Y + t + v$$

y correspond à une valeur de X préalablement fixée.

Finalement, on a la relation

$$(5) \quad y = \alpha + \beta X + t + v$$

qui définit une régression.

Remarquons que dans cette équation, X est la vraie valeur indépendante et non la valeur réellement observée.

Si X est une variable aléatoire, l'équation

$$(6) \quad X = \frac{(Y - \alpha)}{\beta}$$

n'a plus la même signification que la relation

$$(7) \quad Y = \alpha + \beta X$$

dont elle provient par une simple transformation algébrique.

L'équation de régression (5) s'applique chaque fois que X est connu d'une façon précise (exemple : influence de la température extérieure sur la consommation d'oxygène).

Dans notre cas, nous ne connaissons ni X ni Y, mais seulement x et z. Il existe alors deux droites de régression différentes suivant que l'on estime :

$$\dot{V}_{O_2} = f(\vartheta^\circ) \qquad \text{ou} \qquad \vartheta^\circ = f(\dot{V}_{O_2})$$

la première apportant la meilleure estimation de la consommation d'oxygène pour une température centrale donnée, la seconde la meilleure estimation de la température centrale pour une consommation d'oxygène donnée. La véritable relation fonctionnelle se situe quelque part entre ces deux droites, sans qu'il soit possible de préciser davantage sa position (QUENOUILLE, 1952).

2.4.3.1.3. Le problème expérimental.

L'étude expérimentale de la relation entre la température centrale

et la consommation d'oxygène présente aussi des difficultés :

1. Pour étudier la relation entre la température centrale et la consommation d'oxygène, il faut que la température centrale varie au cours de l'expérience. Or, chez un animal inquiet, non familiarisé avec les conditions expérimentales, qu'on est obligé de manipuler à chaque prise de température, la température centrale ne varie guère et reste bloquée à un niveau élevé (HEUSNER, 1959 ; MILES, 1962). Seul l'entraînement des rats et l'enregistrement continu de la température centrale permettent de venir à bout de ces difficultés.

2. Il faut que les variations de la température centrale soient accompagnées de phases de repos suffisamment longues pour pouvoir procéder à des mesures de la consommation d'oxygène de repos. L'influence de l'activité musculaire est assez importante pour masquer complètement l'effet de la température centrale sur la consommation d'oxygène. Cette condition exige que le dispositif de mesure de la température centrale n'incite pas le rat à une activité motrice supérieure à la normale. Il faut donc que le détecteur de température soit parfaitement toléré par le rat. La sonde rectale que nous avons mise au point remplit ces conditions.

3. L'effet de la température centrale sur la consommation d'oxygène étant faible par rapport à celui d'autres facteurs, il faut soigneusement éliminer leur influence. On y parvient dans les conditions expérimentales que nous avons choisies en utilisant les valeurs de repos de la consommation d'oxygène.

2.4.3.2. Résultats expérimentaux.

Nous formulerons d'abord des hypothèses, quant à la forme de la relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale, pour confronter par la suite toutes les conséquences qui en découlent avec les données expérimentales.

Nos résultats expérimentaux peuvent être représentés par les deux relations suivantes :

$$(1) \quad \dot{V}_{O_2} = f(t) + \varepsilon_1$$

$$(2) \quad \vartheta_c^{\circ} = f(t) + \varepsilon_2$$

Ces deux relations résument les conclusions du chapitre précédent. Elles montrent que la consommation d'oxygène et la température centrale évoluent dans le temps. Les termes ε_1 et ε_2, sont l'expression mathématique des écarts

aléatoires résiduels des deux variables en question.

Ces observations peuvent s'expliquer de différentes façons. Ainsi, comme chacune des variables est proportionnelle à une troisième variable, le temps, la relation entre elles ne peut être qu'une conséquence mathématique qui ne repose sur aucune réalité physico-chimique.

Si l'on admet une véritable relation de cause à effet entre les deux variables, il reste le problème de la variable indépendante, celle qui est réellement responsable des variations observées de la variable dépendante, car la relation peut se présenter sous deux formes :

$$\dot{V}_{O_2} = f(\vartheta_c^\circ) \qquad \text{ou} \qquad \vartheta_c^\circ = f'(\dot{V}_{O_2})$$

2.4.3.2.1. Etude de la relation $\dot{V}_{O_2} = f(\vartheta_c^\circ)$ chez un rat.

Les valeurs de l'exemple que nous allons traiter maintenant ont été obtenues chez un rat exceptionnellement calme pendant toute la durée de l'expérience, de sorte que nous comptons 16 heures de repos sur les 24 heures d'un cycle nycthéméral.

La figure 40 montre le graphique obtenu en portant en abscisse la température centrale et en ordonnée la consommation d'oxygène de repos. Chaque valeur de l'abscisse représente la température centrale moyenne, enregistrée pendant toutes les phases de repos survenues au cours d'une heure. De même, chaque valeur de l'ordonnée correspond à la consommation d'oxygène moyenne mesurée pendant les mêmes phases de repos.

Un premier coup d'oeil sur le graphique suffit pour se rendre compte qu'il y a une relation entre les deux variables : plus la température centrale est élevée et plus la consommation d'oxygène est forte. Dans les limites de variation de la température centrale, la relation apparaît linéaire.

Sur la figure 40 sont également représentées les deux droites de régression, calculées à l'aide des points expérimentaux. Pour calculer la première, on rend minimum la somme des carrés des différences entre les valeurs théoriques de la consommation d'oxygène lues sur la droite de régression et les valeurs réellement observées. C'est la droite figurée en trait continu mince. Dans le calcul de la deuxième droite, on minimise la somme des carrés des différences entre les valeurs théoriques de la température centrale lues sur la droite de régression et les mesures effectivement enregistrées. Cette deuxième droite est représentée par un trait discontinu mince.

Tous les points n'ont pas la même signification physiologique, car ils ont été obtenus pendant des phases de repos de durée variable. Pour tenir compte de ce fait dans l'estimation des paramètres, nous avons pondéré chaque valeur pour le calcul statistique en la multipliant par le nombre de mesures qu'elle représente. Ce nombre de mesures est proportionnel à la durée de la phase de repos (droite épaisse).

Enfin, nous avons procédé à une dernière estimation de la pente de la relation linéaire en joignant les moyennes des deux groupes de valeurs (MADANSKY, 1959) qui apparaissent nettement sur le graphique. Le segment tracé en pointillé représente cette droite.

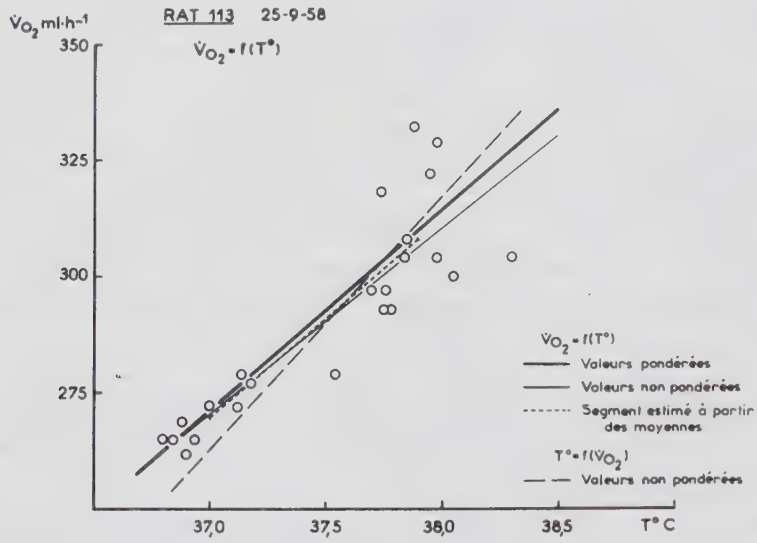


Figure 40.

Le tableau XIV contient les données numériques de ces calculs dans l'ordre dans lequel les droites ont été décrites :

TABLEAU XIV.

Droite	$b \pm \sigma_b$	F	N
1. Trait continu mince	40 ± 5	66	23
2. Trait discontinu mince	53 ± 4	66	23
3. Trait continu épais	44 ± 6	61	23
4. Trait en pointillé	42	-	22

L'examen des valeurs de F du tableau de chiffres permet de constater que la régression est hautement significative. En outre, on voit que l'analyse simple (droite 1) et l'analyse pondérée (droite 3) donnent des valeurs de la pente qui ne diffèrent pas entre elles, ni de celles de la pente estimée à l'aide des moyennes.

La vraie pente de la fonction est donc comprise entre les valeurs 40 et 53. Mais les tests statistiques ne permettent pas de la situer d'une manière plus précise.

Pour faire alors un rapprochement avec la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS, nous avons calculé le Q_{10} (PRECHT, 1955) et l'incrément thermique critique μ (PRECHT, 1955).

$$\log Q_{10} \neq \frac{10}{\vartheta^{\circ}_2 - \vartheta^{\circ}_1} \log \frac{\overset{\circ}{V}_{O_2 2}}{\overset{\circ}{V}_{O_2 1}}$$

Dans le cas présent, nous posons $\vartheta^{\circ}_{c_1} = 37°$ C et $\vartheta^{\circ}_{c_2} = 38°$C, et nous déterminons à l'aide de la droite de régression qui a la pente la plus faible, les consommations d'oxygène qui correspondent à ces températures. Cette façon de procéder nous permet d'estimer la valeur minimum du Q_{10} à partir de l'ensemble des points expérimentaux. Nous savons donc d'avance que la vraie valeur du Q_{10} est certainement supérieure à celle que nous estimons par cette méthode.

$$\log Q_{10} = 10 \log \frac{331,53}{291,56}$$

$$Q_{10} = 3,62$$

Pour calculer l'incrément thermique critique μ, nous appliquons la relation :

$$\frac{\overset{\circ}{V}_{O_2 2}}{\overset{\circ}{V}_{O_2 1}} = e^{\frac{(T_2 - T_1)\mu}{T_1 \cdot T_2 \, R}}$$

Dans l'exemple présent, cette formule peut être simplifiée de la façon suivante :

$$T_2 - T_1 = 1$$

car $\vartheta^{\circ}_{c_2}$ = 38° C et $\vartheta^{\circ}_{c_1}$ = 37° C.

$$\mu = 2,3 \cdot R \cdot T_{c_1} \cdot T_{c_2} \cdot \text{Log} \frac{\dot{V}_{O_{2_2}}}{\dot{V}_{O_{2_1}}}$$

R = constante des gaz parfaits :

1,986 Cal. degrés $^{-1}$ mol. $^{-1}$

2,3 = facteur de conversion des log. naturels en log. décimaux.

Or, 2,3 · R ≠ 4,6

$$\mu = 4,6 \cdot T_{c_1} \cdot T_{c_2} \cdot \log \frac{\dot{V}_{O_{2_2}}}{\dot{V}_{O_{2_1}}}$$

$$\mu = 4,6 \cdot 310,52 \cdot 311,52 \cdot 0,0558$$

$$\mu = 24.829 \text{ cal mol}^{-1}$$

2.4.3.2.2. Etude générale des résultats expérimentaux.

2.4.3.2.2.1. La loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS.

Nous nous sommes servis de tous les résultats pour refaire les calculs précédents. Dans le tableau XV sont consignées les données numériques de ces calculs.

D'une façon générale, les régressions entre la température centrale et la consommation d'oxygène sont hautement significatives, comme l'attestent les valeurs élevées des rapports de variance F. Une seule valeur du rapport F n'est significative qu'au seuil de 0,05. C'est le rapport "F" de l'expérience du 22.4.59 faite chez le rat 120.

Les valeurs des "Q_{10}" s'échelonnent entre 1,98 et 6,71. Leur médiane se situe autour de 4. Il est à noter que les valeurs élevées des "Q_{10}" correspondent aux régressions les plus significatives. En particulier pour le "Q_{10}" = 1,98,

TABLEAU XV.

Rat	Rat	T°	$\bar{V}_{O_2}$ repos	$b \pm \sigma_b$	F	N	Q_{10}	μ
50	(1)	37,30	6,04	0,80 ± 0,16	25	10	3,48	24.083
61	(1)	37,48	7,27	1,54 ± 0,39	16	11	6,71	36.834
113	10.7.58	37,73	6,60	0,88 ± 0,26	12	21	3,48	24.150
113	25.9.58	37,36	5,75	0,89 ± 0,11	61	23	4,23	27.827
118	20.4.59	37,35	6,24	1,00 ± 0,12	75	28	4,42	28.669
118	29.4.59	37,11	6,56	0,81 ± 0,12	45	23	3,19	22.367
118	16.6.59	37,30	5,71	1,00 ± 0,13	59	38	5,13	31.459
120	9.4.59	38,05	6,20	0,73 ± 0,25	8	27	3,05	21.610
120	22.4.59	37,48	6,29	0,46 ± 0,17	8	20	1,98	13.257
122	27.4.59	37,33	6,18	0,87 ± 0,17	25	41	3,71	25.288
122	4.5.59	37,33	5,97	1,03 ± 0,14	53	38	4,89	30.621
122	11.5.59	37,28	5,87	0,99 ± 0,12	63	23	4,72	29.945

(1) résultats de plusieurs expériences.

la régression n'est plus significative au seuil $\alpha = 0,01$. Les valeurs des "Q_{10}" sont nettement supérieures aux valeurs généralement admises pour ces niveaux thermiques ($2 < Q_{10} \leq 3$; BURTON et EDHOLM, 1955).

On retrouve une grande dispersion des incréments thermiques critiques qui se situent entre 13,257 et 36,834

La dispersion relativement importante des valeurs de l'incrément thermique critique et de celles du "Q_{10}" montre que nous ne sommes pas en présence d'un phénomène simple uniquement régi par la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS.

2.4.3.2.2.2. La loi de NEWTON

Peut-on rapprocher la relation expérimentale entre la consommation d'oxygène et la température centrale de la loi de NEWTON ?

(1) $$\dot{V}_{O_2} = k\,(\vartheta_c^\circ - \vartheta_{exp}^\circ)$$

où k est un coefficient de proportionnalité.

Si nous écrivons successivement la relation (1), en portant d'abord $\dot{V}_{O_2}{}_1$ et $\vartheta_c^\circ{}_1$ et puis $\dot{V}_{O_2}{}_2$ et $\vartheta_c^\circ{}_2$, tout en maintenant la température de l'expérience constante et en soustrayant la première relation ainsi établie de la seconde, on obtient la relation :

(2) $$\dot{V}_{O_2}{}_2 - \dot{V}_{O_2}{}_1 = k\,(\vartheta_c^\circ{}_2 - \vartheta_c^\circ{}_1)$$

qui est de la même forme que l'équation de régression calculée :

(3) $$\overline{\dot{V}_{O_2}} - \overline{\dot{V}_{O_2}} = b\,(\vartheta_c^\circ - \overline{\vartheta_c^\circ})$$

S'il y avait identité entre les relations (2) et (3) et à condition de remplacer la consommation d'oxygène par la quantité de chaleur produite, le coefficient de régression aurait les dimensions d'un coefficient de transmission de chaleur ou d'une conductance thermique globale.

Pour éprouver la validité du rapprochement de l'équation de régression de la loi de NEWTON, il faut examiner les conséquences qui en résultent.

Une première conséquence de la loi de NEWTON est que, si le gradient thermique s'annule, la perte de chaleur devient nulle ; ceci signifie que si la température centrale tend vers la température de la cage à métabolisme (t = 30°C), la déperdition de chaleur du rat doit tendre vers zéro. Or, comme nous avons admis que la chaleur produite est égale à la chaleur perdue, il faudrait que la consommation d'oxygène du rat tende vers zéro dans ces conditions. Soulignons que cette extrapolation est purement théorique.

Ainsi, en remplaçant la valeur de la température centrale par celle de l'expérience, dans l'équation de régression (relation (3)) qui donne la meilleure estimation de $\dot{V}_{O_2}$ pour une température centrale donnée, on obtient :

$$\dot{V}_{O_2} = 5,75 + 0,89\ (30,0°C - 37,36°C) \qquad (1.4.2.4.1.)$$

$$\dot{V}_{O_2} = -\ 0,80\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$$

On calcule une consommation théorique de $-0,8\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$.

L'erreur sur cette valeur estimée est de :

$$\text{var}\ \dot{V}_{O_2} = 0,91 = \left(\frac{1}{23} + \frac{(7,36)^2}{70,70}\right) \qquad (1.4.2.4.8.)$$

$$\sigma\ \dot{V}_{O_2} = 0,86\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$$

$$\dot{V}_{O_2} = -\ 0,80 \pm 0,86\ l\ m^{-2}\ h^{-1}$$

On peut donc dire que la consommation d'oxygène s'annule si la température centrale tend vers la température de l'expérience.

Il y a une deuxième façon d'éprouver l'hypothèse de la loi de NEWTON. En effet, à l'aide de l'équation de régression qui permet d'estimer la température centrale pour une consommation d'oxygène donnée, nous pouvons estimer la température centrale d'un rat placé à 30°C et dont la consommation d'oxygène serait nulle. Cette équation s'écrit :

$$\vartheta_c^\circ = 37,36 + 0,84\ (0 - 5,75)$$

$$\vartheta_c^\circ = 32,53$$

$$\text{var}\ \vartheta_c^\circ = 0,86\ \left(\frac{1}{23} + \frac{(5,75)^2}{75,25}\right.$$

$$\vartheta_c^{\circ} = 0,64$$

donc $$\vartheta_c^{\circ} = 32,53 \pm 0,64$$

Il apparaît que cette deuxième méthode conduit à une valeur de la température centrale qui diffère significativement de la température de l'expérience. Les deux méthodes ne donnent donc pas de résultats concordants.

Nous avons refait les mêmes calculs pour l'ensemble des résultats. Le tableau XVI rend compte des résultats obtenus.

Comme il ressort du tableau XVI, nous retrouvons la conclusion précédente sur l'ensemble des données expérimentales.

Comment expliquer que pour une température centrale supposée égale à celle de l'expérience (30°C), la consommation d'oxygène s'annule alors que si nous posons la consommation d'oxygène égale à zéro, la température centrale estimée est significativement supérieure à celle de l'expérience ?

Deux remarques viennent à l'esprit :

1. L'extrapolation (à 30° C ou à $\dot{V}_{O_2} = 0$ suivant le cas) se fait à partir d'une population de points dont la marge de variation expérimentale (1,5 °C) représente une faible partie de la marge de variation théorique (7,5°C).

2. Les erreurs que nous calculons sur les valeurs extrapolées n'ont peut-être plus aucune signification réelle, car la validité de leur estimation implique que la distribution des mesures expérimentales soit normale. Or nous savons que la distribution des mesures de la consommation d'oxygène de repos s'écarte sensiblement d'une distribution normale.

Il est difficile de dire si ces deux faits sont suffisants pour expliquer le désaccord.

2.4.3.2.2.3. Reproductibilité de la relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale.

Si l'on porte en graphique toutes le mesures obtenues chez un même rat, au cours de plusieurs expériences, on constate que les points se groupent, selon

TABLEAU XVI

Rat	Date	r	N	$\dot{V}_{O_2}$ estimé pour ϑ_c° = 30° C	ϑ_c° estimée pour $\dot{V}_{O_2}$ = 0
50	(1)	0,87	10	+ 0,17 ± 0,14	31,6 ± 1,3
61	(1)	0,80	11	- 4,18 ± 0,33	34,5 ± 7,6
113	10.7.58	0,63	21	- 0,20 ± 2,0	34,9 ± 0,8
113	25.9.58	0,86	23	- 0,80 ± 0,86	32,5 ± 0,7
118	20.4.59	0,86	28	- 1,11 ± 0,86	32,7 ± 0,5
118	29.4.59	0,83	23	+ 0,80 ± 0,86	31,6 ± 0,8
118	16.6.59	0,79	38	- 1,59 ± 0,96	33,8 ± 0,5
120	9.4.59	0,50	27	+ 0,32 ± 2,03	35,9 ± 0,8
120	22.4.59	0,55	20	+ 2,85 ± 1,26	33,4 ± 1,5
122	27.4.59	0,62	41	- 0,20 ± 1,23	34,5 ± 0,6
122	4.5.59	0,77	38	- 1,58 ± 1,04	33,9 ± 0,5
122	11.5.59	0,87	23	- 1,30 ± 0,92	32,8 ± 0,6

(1) résultats de plusieurs expériences.

leur origine, autour de droites différentes, mais parallèles. L'ordonnée à l'origine ou le niveau des droites varie d'une expérience à l'autre.

La figure 41 illustre ce phénomène chez le rat 118. Pendant la première expérience, la température centrale et la consommation d'oxygène ne présentent pas de variation circadienne. La température centrale fluctue autour d'une valeur élevée : 37,95 ± 0,24°C. Il en est de même de la consommation d'oxygène : 6,59 ± 0,28 l m^{-2} h^{-1}. Cette faible variation explique que la corrélation entre les deux variables soit très faible : r = 0,223 (N = 24).

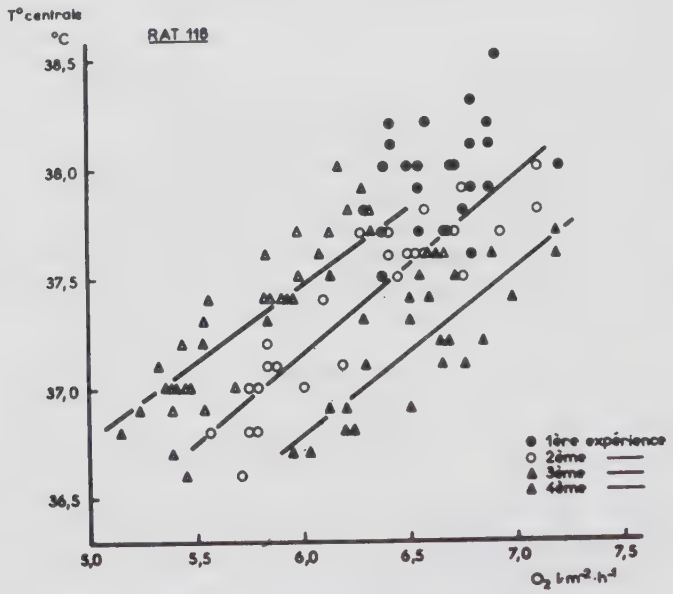


Figure 41.

Pendant la deuxième expérience qui a lieu six jours après la première, et pendant la troisième expérience qui suit la deuxième expérience à intervalle de neuf jours, la relation entre la consommation d'oxygène de repos et la température centrale apparaît nettement. La droite de régression calculée pour la deuxième expérience se situe au-dessous des points de la première expérience, celle calculée pour la troisième expérience se situe au-dessous de la droite de régression de la deuxième expérience. Les pentes de ces droites ne diffèrent pas significativement (cf. tableau XV).

Enfin, la droite de régression, calculée pour la quatrième expérience qui a lieu 48 jours après la troisième, se situe au-dessus de celle de la deuxième expérience. Sa pente ne diffère pas non plus de celle des deux droites de régression précédentes. Le prolongement de cette quatrième droite de régression passe dans le nuage des points de la première expérience. Il apparaît donc que le ni-

veau élevé de la droite de régression correspond au rat non entraîné ou à celui qui a "oublié" cet entraînement. Notons toutefois la différence suivante : pendant la première expérience, il n'y a pas de variation nycthémérale, alors que pendant la quatrième expérience, celle-ci se manifeste très nettement.

Ce phénomène de l'évolution de la droite de régression au cours des premières expériences a été nettement mis en évidence chez 5 rats. Chez deux autres rats, nous l'avons entrevu, mais le nombre de mesure était insuffisant pour le faire apparaître clairement.

Il résulte de ces expériences que pour une valeur de la température centrale donnée, 37,5 °C par exemple, la consommation d'oxygène de repos d'un rat peut varier de 5,85 l m^{-2} h^{-1} à 6,90 l m^{-2} h^{-1}, soit 18 pour 100 de la valeur minimum (rat 118).

Si nous comparons la consommation d'oxygène de repos de différents rats, chacun étant bien entraîné aux conditions de mesure, pour une température centrale de 37,5 ° C, nous trouvons les valeurs suivantes :

Rat	O_2 l m^{-2} h^{-1}
112	5,90
113	5,85
118	5,90
120	5,80
122	6,00

L'écart extrême entre ces valeurs n'est plus que de 3,4 pour 100.

Ces résultats montrent que l'on peut déterminer la consommation d'oxygène d'un rat avec une remarquable précision de l'ordre de3,4 pour 100.

2.4.3.2.3. Discussion.

Dans le cadre de nos recherches sur le cycle nycthéméral, nous nous sommes demandé si la température centrale pouvait expliquer la variation nycthémérale du métabolisme de base. Nous avons pensé à une influence de la température centrale selon la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS, sans faire aucune hypothèse quant au mécanisme physico-chimique.

Notre hypothèse de travail est fondée sur une observation bien connue qui montre que l'activité métabolique d'un tissu varie avec la température

(FUHRMAN et FUHRMAN, 1959), et que cette activité métabolique double ou triple si la température augmente de 10°C (FUHRMAN et collaborateurs, 1961) : quelles que soient les critiques formulées contre la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS (BELEHRADEK, 1930; BACH, 1958 ; KRUGER, 1961, 1963), cette loi garde sa valeur descriptive dans une faible marge de variation de température.

Nous avons donc cherché si une telle influence de la température centrale pouvait rendre compte de la variation nycthémérale du métabolisme de base.

Les estimations les plus pessimistes des valeurs du " Q_{10} " conduisent à des valeurs nettement supérieures à celles généralement admises pour les réactions métaboliques à 37°C. De plus, la relation entre la température centrale et la consommation d'oxygène n'est reproductible que chez le rat entraîné. Ce résultat montre que d'autres facteurs, liés à l'accoutumance des animaux aux conditions expérimentales, interviennent. Le parallélisme des droites de régressions, quel que soit leur niveau, est aussi un argument contre la seule intervention de la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS. Si cette loi était vérifiée, il faudrait que la pente de la droite augmente avec son niveau.

L'ensemble de nos observations montre donc que la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos ne s'explique pas seulement par la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS.

Des auteurs, qui ont étudié l'hyperthermie du rat, ont déjà été conduits à suggérer que l'augmentation de la consommation d'oxygène du rat qui accompagne l'élévation de la température centrale n'obéit pas à la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS (DONHOFFER et collaborateurs, 1952 ; FREGLY et collaborateurs, 1963).

Il reste l'hypothèse que les variations de la température centrale reflètent celles de la production de chaleur. L'accord entre la relation observée et la loi de NEWTON n'est que très approché. Ce fait ne saurait surprendre si l'on tient compte des approximations que l'on est obligé de faire. En particulier, l'égalité entre la chaleur produite et la chaleur perdue n'est pas réalisée à chaque instant.

Dans le cadre de cette hypothèse, le problème du déterminisme de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos reste posé.

La connaissance de la relation entre la température centrale et le métabolisme de base offre un intérêt pratique. Elle permet de déterminer la valeur du métabolisme de base correspondant à une température centrale donnée.

On obtient ainsi une valeur du métabolisme de base beaucoup plus précise, reproductible d'un rat à l'autre.

Nos résultats montrent que le métabolisme de base est plus élevé la nuit que le jour. On peut alors se demander si la température de neutralité thermique reste la même la nuit et le jour. En effet, la chaleur produite en plus la nuit (jusqu'à 30 pour 100), peut-elle encore être évacuée sans mettre en jeu des réactions de la thermorégulation ? Or, l'on sait que la zone de neutralité thermique est précisément caractérisée par l'absence de toute réaction thermorégulatrice. L'étude du fonctionnement du "thermostat-rat" permet de répondre à cette question.

2.4.4. Etude du fonctionnement du "thermostat-rat".

2.4.4.1. Introduction.

En langage cybernétique, on peut dire que le rat est une machine (ASHBY, 1956) qui règle la température. C'est ce concept cybernétique qui nous amène à parler du "thermostat-rat". Pour l'étude du fonctionnement du "thermostat-rat", nous adopterons l'attitude de l'expérimentateur, placé devant une "boîte noire" (ASHBY, 1957) et qui veut en connaître le "contenu", sans avoir à l'ouvrir.

De l'analyse détaillée des courbes d'évolution de la température centrale et de la consommation d'oxygène, on peut déduire certains éléments permettant de préciser le principe de fonctionnement du "thermostat-rat".

2.4.4.2. Analyse des variations rapides de la température centrale et de la consommation d'oxygène.

L'activité musculaire est responsable des augmentations rapides de la consommation d'oxygène. Pendant chaque phase d'activité, il y a une production de chaleur supplémentaire dont nous allons étudier le rôle dans la thermorégulation.

La figure 42 représente des calques d'enregistrements simultanés de la température centrale et de la consommation d'oxygène. Afin de ne pas surcharger la figure, nous n'avons pas reproduit le tracé d'actographie correspondant.

Si l'on examine la courbe de température centrale, on constate que celle-ci n'est jamais constante, mais oscille pendant toute la durée de l'expérience. En particulier, on distingue quatre pointes de température.

Sur la courbe de consommation d'oxygène, on retrouve quatre phases pendant lesquelles celle-ci est nettement plus élevée. Ces phases, qui s'accompagnent de mouvements musculaires, précèdent les pointes de température. Dès que la consommation d'oxygène est revenue au niveau initial - le métabolisme de repos du rat - la température centrale diminue de nouveau. La courbe de la

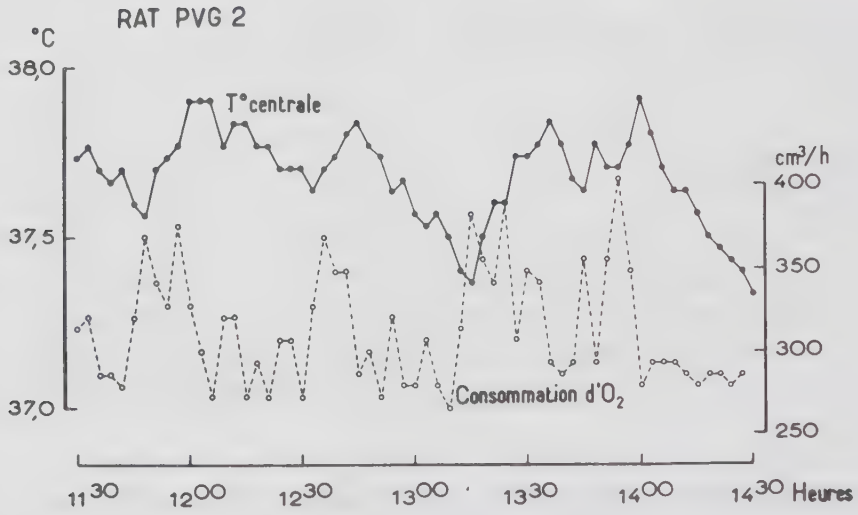


Figure 42.

consommation d'oxygène présente un déphasage constant par rapport à celle de la température centrale. Notons aussi que la consommation d'oxygène revient rapidement au même niveau initial alors que la température reste encore élevée.

L'alternance régulière de phases de forte production de chaleur et de phases de faible production de chaleur, les premières survenant quand la température centrale diminue, pourrait faire penser qu'on est en présence d'un mécanisme de régulation de la température centrale par l'intermédiaire de l'activité musculaire. Le caractère polyphasique de l'activité motrice serait alors l'expression d'un mécanisme de thermorégulation. Cette conception signifierait que le métabolisme de base s'accompagne d'une production de chaleur insuffisante pour maintenir constante la température centrale. Pour éprouver cette hypothèse, nous avons supprimé l'activité motrice en anesthésiant le rat.

2.4.4.3. Etude de la consommation d'oxygène et de la température centrale chez le rat anesthésié.

2.4.4.3.1. Expériences.

Pour mettre en évidence le rôle de l'activité motrice dans la thermorégulation du rat, nous avons essayé de la supprimer. Un moyen d'y parvenir consiste à anesthésier le rat. Nous avons fait appel à cette méthode bien qu'elle présente des inconvénients. En effet, l'anesthésique risque d'avoir un effet dépressif propre sur la consommation d'oxygène et sur la température centrale, comme c'est le cas pour le nembutal. Nous avons donc cherché un anesthésique qui n'a pas ces effets.

Après de nombreux essais, nous avons retenu l'éthyl-uréthane qui permet d'obtenir chez le rat des anesthésies très prolongées de l'ordre de 10 heures, sans que le niveau de la consommation d'oxygène en soit modifié.

La figure 43 reproduit les enregistrements faits au cours des deux expériences. Au début des mesures, les rats avaient reçu une dose de 800 mg d'éthyl-uréthane par kg d'animal.

Examinons d'abord les deux tracés obtenus chez le rat 143 qui est placé dans les mêmes conditions expérimentales que les rats normaux.

On est frappé par la régularité de la courbe de température (trait épais). Seules quelques faibles variations de la température centrale interrompent périodiquement la régularité du tracé.

La courbe de la consommation d'oxygène accuse la même régularité ; elle est aussi périodiquement interrompue par des augmentations brusques du métabolisme qui précèdent les accidents de la courbe de température. L'augmentation de la consommation d'oxygène s'explique par la persistance, en dépit de l'anesthésie, de quelques phases d'activité (voir aussi la figure 5 (1.1.6.2.4.), qui reproduit le tracé actographique de cette expérience).

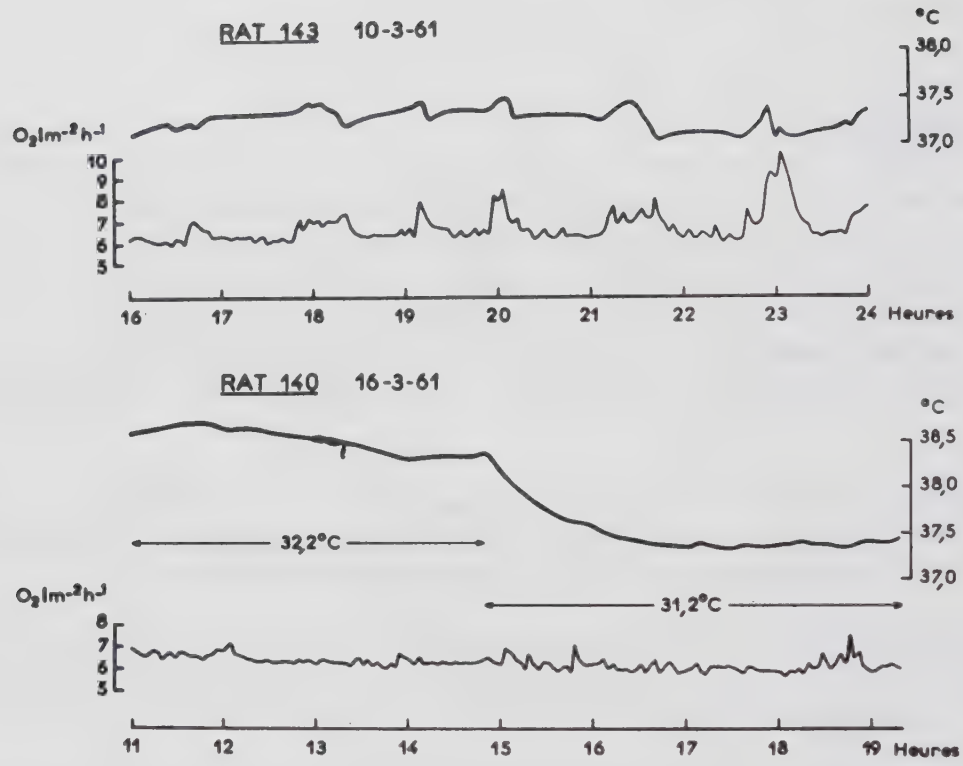


Figure 43.

Les valeurs absolues enregistrées, aussi bien celles de la température centrale que celles de la consommation d'oxygène, sont tout à fait comparables à celles obtenues chez le rat n'ayant pas reçu d'anesthésique.

Il ressort clairement de ces courbes que, pendant les périodes de stabilité de la consommation d'oxygène de repos, la température centrale ne diminue pas, mais reste constante. La production de chaleur qui accompagne le métabolisme de base est donc suffisante pour maintenir la température centrale pendant des durées prolongées.

L'activité musculaire apparaît ici comme un facteur perturbateur de la température centrale et non comme une source de chaleur indispensable au maintien de la température centrale. La périodicité des phases d'activité n'est donc pas en rapport avec la thermorégulation. En particulier, ce n'est pas là

diminution de la température centrale qui provoque l'apparition des phases d'activité, car il apparaît sur la courbe de température centrale que celle-ci est plus faible après la phase d'activité qu'avant son déclenchement. La persistance du caractère polyphasique de l'activité motrice du rat anesthésié en démontre la nature profonde.

Ces expériences confirment aussi l'idée que c'est la consommation d'oxygène qui dicte la température centrale et non l'inverse, car les variations de la température centrale suivent toujours celles de la consommation d'oxygène. De plus, la variabilité de la consommation d'oxygène étant fortement réduite par l'anesthésie, celle de la température centrale est aussi très réduite. Nous avons retrouvé des résultats comparables chez 5 rats différents.

Chez le rat anesthésié, les conditions théoriques de l'application de la loi de NEWTON sont mieux réalisées que chez le rat normal. En effet, pendant ces expériences, on observe des phases au cours desquelles la production de chaleur et la température centrale restent constantes, c'est-à-dire des phases pendant lesquelles l'équilibre entre la production et la perte de chaleur est effectivement réalisé. Ces phases se prêtent donc au calcul de la conductance thermique globale du rat que l'on pourra alors comparer aux coefficients de régression de la relation entre la température centrale et la consommation d'oxygène.

L'anesthésie du rat permet de réaliser d'autres conditions expérimentales propres à vérifier la loi de NEWTON. En effet, si, à température extérieure constante, la température centrale reflète la production de chaleur, on doit pouvoir modifier la température centrale en variant légèrement la température extérieure, car si la température extérieure varie, on modifie le gradient thermique entre l'animal et le milieu extérieur et, partant, l'écoulement de chaleur.

Pour réaliser cette expérience, nous avons procédé de la façon suivante. Au début de l'expérience, le rat a été placé à une température située vers la limite supérieure de la zone de neutralité thermique (32,2°C). La consommation d'oxygène et la température centrale ont été enregistrées pendant quatre heures. Au terme de cette pré-période, la température de l'expérience a été abaissée rapidement de 1°C et la consommation d'oxygène et la température centrale ont été enregistrées dans ces nouvelles conditions.

La figure 43 reproduit les tracés d'une telle expérience (rat 140). Pendant la première partie de l'expérience, la température centrale diminue régulièrement et se stabilise à 38,3°C à partir de 14 heures. En même temps, la consommation d'oxygène évolue aussi régulièrement et ne présente que de très faibles fluctuations. Entre 14 et 15 heures, elle est pratiquement constante, sa valeur est de 6,2 l m^{-2} h^{-1}.

L'abaissement de 1°C de la température extérieure, qui passe de 32,2°C à 31,2°C, est suivi d'une diminution lente, exponentielle, de la température centrale qui, partant de 38,3°C, finit par se stabiliser à 37,3°C.

Après la chute de la température extérieure, la consommation d'oxygène est un peu moins régulière, car l'effet de l'anesthésie diminue. Pendant la phase de repos qui survient vers 18 heures, la consommation d'oxygène est de 5,58 $l\ m^{-2}\ h^{-1}$. On note donc une diminution de l'ordre de 10 pour 100 par rapport à la valeur enregistrée entre 14 et 15 heures.

2.4.4.4. Discussion.

Les expériences faites sur le rat anesthésié ont permis d'établir les faits suivants :

1. La température centrale ne varie que si la consommation d'oxygène varie. Les fluctuations de la température centrale sont toujours en retard sur celles du métabolisme.

2. La température centrale suit exponentiellement une diminution de la température extérieure, à condition que cette variation se produise dans la zone de neutralité thermique.

La décroissance exponentielle de la température centrale est tout à fait conforme à la loi de NEWTON. Elle montre nettement que le "thermostat-rat" ne s'oppose pas à cette variation. On peut donc conclure que dans les conditions de cette expérience, le "thermostat-rat" n'a pas pour consigne de fixer la valeur de la température de l'animal à un niveau étroitement défini.

3. La consommation d'oxygène de repos diminue de l'ordre de 10 pour 100 quand la température centrale diminue de 1°C.

Cette diminution du métabolisme peut s'expliquer par la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS. En effet, en admettant un "Q_{10}" = 2,5, et une variation de température de 1°C, on calcule une consommation d'oxygène théorique de 5,62 $l\ m^{-2}\ h^{-1}$. Or, la valeur enregistrée est de 5,58 $l\ m^{-2}\ h^{-1}$.

4. L'activité apparaît comme un facteur perturbateur de la température centrale à la neutralité thermique.

Pendant les périodes de stabilité de la température centrale et de la consommation d'oxygène, nous pouvons directement calculer la conductance ther-

mique globale du rat par la formule :

$$K = \frac{4,73 \quad \dot{V}_{O_2}}{1,25 \, (\vartheta_c^\circ - \vartheta_{ext}^\circ)} \quad Cal\ m^{-2}\ h^{-1}\ C^{\circ\,-1}$$

Chez le rat 143, les valeurs de K sont comprises entre 3,16 et 3,36 Cal $m^{-2}\ h^{-1}\ C^{\circ-1}$, celles calculées chez le rat 140 se situent entre 3,49 et 3,87 Cal $m^{-2}\ h^{-1}\ C^{\circ-1}$.

Si le coefficient de régression de la relation entre la température centrale et la consommation d'oxygène a la signification d'une conductance thermique globale, nous devons trouver des valeurs du même ordre de grandeur.

On peut passer du coefficient de régression (b) à la conductance thermique globale (K) à l'aide de la transformation :

$$K = \frac{4,73\ b}{1,25} = 3,78 \cdot b \cdot Cal\ m^{-2}\ h^{-1}\ C^{\circ-1}$$

(2.4.3.1.1. et 2.4.3.2.2.2.)

En portant les coefficients de régressions entre la température centrale et la consommation d'oxygène de repos du tableau XV dans cette relation, on calcule une conductance thermique globale moyenne égale à :

$$\bar{K} = 3,46 \pm 0,27\ (') \quad Cal\ m^{-2}\ h^{-1}\ C^{\circ\,-1} \qquad N = 12$$

Cette valeur est en bon accord avec la conductance thermique globale déterminée directement chez le rat anesthésié.

HERRINGTON (1940) a déterminé la conductance thermique globale de rats placés à 15,20 et 26,7°C. Cette grandeur augmente avec la température ambiante. Si nous extrapolons la conductance thermique globale à 30°C à l'aide de la courbe établie par cet auteur, nous trouvons une valeur voisine de 3,5 Cal $m^{-2}\ h^{-1}\ C^{\circ-1}$ (PRECHT, 1955).

La conductance thermique globale, déterminée directement par HERRINGTON, est donc du même ordre que celle que nous calculons à partir du coefficient de régression de la relation entre la température centrale et la consommation d'oxygène.

La relation entre la consommation d'oxygène de repos et la température centrale, établie à partir de nos résultats expérimentaux, se décompose en

(') Erreur - type.

une action fondamentale de la production de chaleur sur la température centrale (loi de NEWTON) et en une action secondaire de la température centrale sur la consommation d'oxygène (loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS).

2.4.4.5. Influence de l'activité motrice sur la relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale.

2.4.4.5.1. Introduction.

Toutes les données expérimentales passées en revue jusqu'ici nous autorisent à penser que pendant les phases de repos du rat, la température centrale reflète passivement les variations de la production de chaleur. Ainsi, dans la zone de neutralité thermique, tout se passe comme si le rat avait renoncé à une régulation précise de la température centrale.

Comme par ailleurs les phases d'activité motrice sont accompagnées des variations de la température centrale qui sont d'autant plus importantes que la température centrale est basse, on peut se demander si ces variations de la température centrale sont passives ou si elles traduisent un fonctionnement imparfait du "thermostat-rat".

2.4.4.5.2. Résultats expérimentaux.

La figure 44 montre le graphique obtenu en portant la consommation d'oxygène totale en abscisse et la température centrale en ordonnée. Du moment que nous considérons la production de chaleur comme étant le facteur qui détermine le niveau thermique, la consommation d'oxygène joue le rôle de variable indépendante et doit donc être portée en abscisse.

Nous distinguons quatre sortes de mesures de la consommation d'oxygène, selon les conditions dans lequelles elles ont été obtenues ; ce sont :

1. Les mesures diurnes de la consommation d'oxygène de repos ;

2. Les mesures nocturnes de la consommation d'oxygène de repos ;

3. Les mesures de la consommation d'oxygène totale diurne ;

4. Les mesures de la consommation d'oxygène totale nocturne.

A chaque mesure de la consommation d'oxygène de repos nous associons la température centrale moyenne déterminée pendant la même phase. A la consommation d'oxygène totale, nous faisons correspondre la température centrale moyenne enregistrée pendant la même heure. Toutes les valeurs ont été déterminées pendant trois expériences différentes faites chez le rat 122.

La répartition des points donne une première idée de la complexité des rapports entre ces deux variables. Les valeurs de la température centrale sont comprises entre 36,5 et 38,5°C, celles de la consommation d'oxygène varient de 5,0 l m^{-2} h^{-1} à 9,5 l m^{-2} h^{-1}. Un fait ressort nettement du graphique : la température centrale est d'autant plus élevée que la consommation d'oxygène est forte.

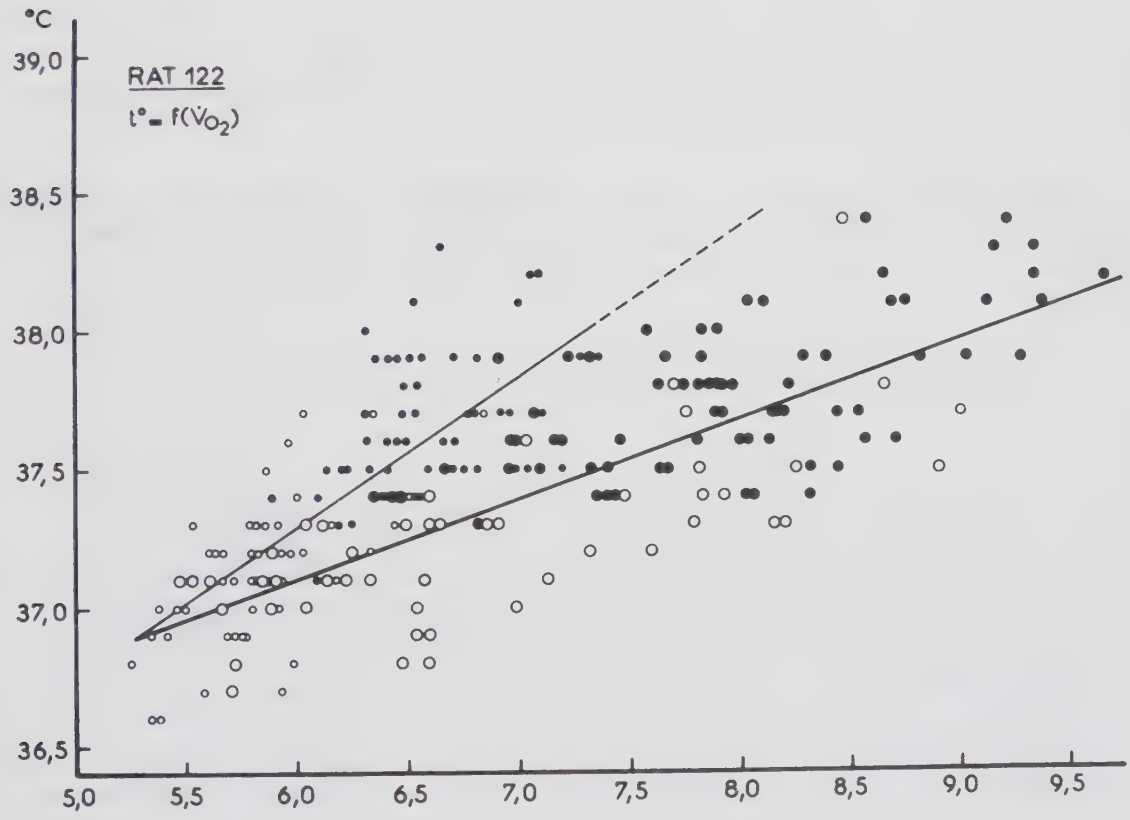


Figure 44.

Légende :
Petit point blanc : $\dot{V}_{O_2}$ de repos diurne (moyenne de mesures de repos pendant 1 heure).

Petit point noir : $\dot{V}_{O_2}$ de repos nocturne (moyenne de mesures de repos pendant 1 heure)

Grand point blanc : $\dot{V}_{O_2}$ totale diurne (mesures d'une heure)

Grand point noir : $\dot{V}_{O_2}$ totale nocturne (mesures d'une heure)

Si nous comparons les mesures diurnes aux mesures nocturnes de la consommation d'oxygène, on constate que les deux groupes de valeurs sont nettement distincts. Une droite, fictive, parallèle à l'axe des abscisses et coupant l'axe des ordonnées à 37,4°C, constitue la limite de séparation. Les mesures nocturnes se situent au-dessus de cette droite, les mesures diurnes en-dessous.

La séparation des mesures faites pendant les phases de repos du rat de celles faites chez l'animal actif n'est pas aussi simple. D'une façon schématique, les mesures de repos se groupent dans la moitié gauche du graphique, au-dessus des mesures de la consommation d'oxygène totale.

Dans l'analyse statistique, nous avons maintenu la distinction entre les mesures de la consommation d'oxygène de repos et celles de la consommation d'oxygène totale. Ceci nous a amené à calculet les deux droites de régression correspondantes.

Les résultats des calculs statistiques sont consignés dans le tableau XVII.

TABLEAU XVII.

Régression	$b \pm \sigma_b$	F	N	r
-des valeurs de repos	$0,54 \pm 0,05$	113	102	0,73
- des valeurs horaires	$0,29 \pm 0,02$	180	116	0,78

Les valeurs très élevées des rapports "F" de la "variance due à la consommation d'oxygène" à la "variance résiduelle" de la température centrale attestent la haute signification des deux régressions.

Dans la régression calculée à partir des valeurs déterminées pendant le

repos, 53 pour 100 de la variance totale de la température centrale peuvent être imputés à la consommation d'oxygène. Ce pourcentage est de 61 pour 100 pour les valeurs de la consommation d'oxygène totale.

Le coefficient de régression, estimé à l'aide des "valeurs de repos" diffère significativement de celui calculé à partir des valeurs horaires. En effet, à une même variation de la consommation d'oxygène, 1 l m^{-2} h^{-1} par exemple, correspond une élévation de la température centrale de 0,54°C, si c'est la consommation de repos qui varie, et une élévation de 0,29°C si c'est sous l'influence de l'activité qu'augmente la consommation d'oxygène.

On peut écrire les équations de régressions suivantes :

$\dot{V}_{O_2}$ horaire : $\vartheta_c^\circ = 37,55 + 0,29\ (\dot{V}_{O_2} - 7,54)$

$\dot{V}_{\circ O_2}$ repos : $\vartheta_c^\circ = 37,22 + 0,54\ (\dot{V}_{\circ O_2} - 6,06)$

Ces deux droites de régression se coupent en un point dont on calcule les coordonnées :

$\vartheta_c^\circ = 36,89°C$ et $\dot{V}_{O_2} = 5,26$ l m^{-2} h^{-1}

2.4.4.5.3. Discussion.

Le point d'intersection des droites de régression représente un point particulier, son abscisse correspond au niveau de la consommation d'oxygène auquel la température centrale est encore maintenue à 36,89°C, sans faire intervenir des mécanismes de la thermogenèse. A partir de ce point, les droites de régression divergent : l'une traduisant l'augmentation de la température centrale en fonction de la consommation d'oxygène, qui varie sous l'influence de l'activité motrice, l'autre donnant l'élévation de la température centrale en fonction de la consommation d'oxygène qui varie sous l'influence du facteur nycthéméral. Pour expliquer la différence entre les pentes, on peut retenir deux hypothèses :

1. Le fléchissement de la pente de la droite de régression des valeurs horaires s'explique par une déperdition plus grande de la chaleur produite pendant les phases d'activité motrice.

La question qui se pose ici est de savoir si l'augmentation de la thermolyse est passive ou si, dès le début de l'activité motrice, le "thermostat-rat" lutte activement contre l'échauffement. En effet, l'activité motrice est nécessairement accompagnée d'une augmentation de la thermolyse. D'une part, l'accroissement de la ventilation pulmonaire entraîne l'évaporation d'une quantité de vapeur d'eau plus grande au niveau des poumons. D'autre part, l'arrivée importante du sang dans les muscles périphériques s'accompagne d'un transport de chaleur plus grand de l'intérieur vers la périphérie de l'organisme. Ces modifications du régime circulatoire augmentent la conductance thermique globale. Enfin, pendant les mouvements de l'animal, la surface déperditrice de chaleur augmente également.

2. On peut aussi rendre compte de la divergence des deux droites de régression en supposant que le lieu de la production de chaleur n'est pas le même, suivant le facteur qui est en cause. Ainsi, par exemple, si l'on admet que l'augmentation nycthémérale du métabolisme est due à une intensification des oxydations cellulaires d'organes profonds, tels que le foie, l'intestin, une quantité de chaleur produite en profondeur provoquera une élévation de la température centrale plus importante qu'une même quantité de chaleur produite dans les muscles périphériques.

2.4.4.5. Etude de la déperdition de chaleur.

2.4.4.6.1. Introduction.

Pour éprouver la première hypothèse (2.4.4.5.3.), nous allons calculer la quantité de chaleur qui doit être perdue pour rendre compte du phénomène observé. L'exemple de calcul s'appuie sur les données expérimentales obtenues chez le rat 122.

Le graphique de la figure 44 montre que pour une consommation d'oxygène de repos de 5,26 l m^{-2} h^{-1}, la température centrale est de 36,9°C. Si nous supposons maintenant que le rat bouge et que sous l'influence de l'activité motrice la consommation d'oxygène augmente de 1 l m^{-2} h^{-1}, on lit sur le graphique une température centrale de 37,19°C. Donc, pour une augmentation de la consommation d'oxygène de 1 l m^{-2} h^{-1} (19 pour 100), la température centrale augmente de 0,29°C.

La même variation de la température centrale aurait pû être observée pour une augmentation de la consommation d'oxygène de repos de 0,52 l m^{-2} h^{-1}, soit environ la moitié.

Qu'une même variation de la température centrale puisse avoir lieu sous l'influence de productions de chaleur qui varient du simple au double, peut se concevoir si l'on admet que la forte production de chaleur s'accompagne d'une

perte de chaleur accrue. Il faut aussi tenir compte de ce qu'une fraction de la consommation d'oxygène correspond à l'énergie transformée en travail.

En admettant par exemple un rendement du travail musculaire de 10 pour 100, cela revient à dire que pour une augmentation de 1 $1 m^{-2} h^{-1}$ de la consommation d'oxygène, 0,9 1 $m^{-2} h^{-1}$ apparaissent sous forme de chaleur supplémentaire. Finalement, la chaleur qui doit être perdue en plus représente donc 0,9 - 0,52 = 0,38 1 $m^{-2} h^{-1}$ d'oxygène.

A quelle quantité de chaleur réelle correspond ce volume d'oxygène ? Le poids moyen du rat étant 244 g (S = 380,5 cm^2) et le coefficient thermique de l'oxygène de 4,73 Cal/1, nous pouvons écrire :

$$\dot{Q}\,(Cal\ h^{-1}) = V\,(1\ m^{-2}h^{-1}) \cdot S(m^2) \cdot c(Cal\ 1^{-1})$$

$$\dot{Q} = 0,38 \cdot 380,5 \cdot 4,73 \cdot 10^{-4}$$

$$= 0,0684\ Cal\ h^{-1}$$

c = coefficient thermique de l'oxygène.

Si nous admettons, en première approximation, que toute cette chaleur est perdue sous forme de vapeur d'eau, nous pouvons calculer la quantité d'eau nécessaire. L'on sait que l'évaporation de 1 g d'eau nécessite un apport de chaleur de 0,58 Cal. Nous admettrons cette valeur, bien que son application au calcul de la déperdition par évaporation donne des résultats entachés d'erreurs systématiques (METZ, 1959).

A 0,0684 Cal correspond donc une émission de 0,118 g d'eau sous forme de vapeur. En d'autres termes, ce résultat signifie qu'une émission supplémentaire de 0,118 g d'eau sous forme de vapeur peut expliquer le fléchissement de la pente de la droite de régression.

Cette valeur appelle une vérification expérimentale. Il s'agit de confirmer que l'activité motrice est bien accompagnée d'une émission de vapeur d'eau.

2.4.4.6.2. Résultats expérimentaux.

Nous déterminons la quantité d'eau rejetée par un rat placé dans les conditions expérimentales habituelles, sauf en ce qui concerne le degré hygro-

métrique. Le rat est mis sur un treillis métallique qui le sépare d'une couche d'huile de paraffine ; cette dernière recouvre l'urine émise passant à travers le treillis. A la sortie de la cage à métabolisme sont placés trois absorbeurs à eau (Cl_2Ca). A l'entrée de la cage à métabolisme, d'autres absorbeurs débarrassent l'air atmosphérique de la vapeur d'eau.

Sans faire une étude détaillée, donnons cependant, pour fixer les idées, les valeurs suivantes. Chez le rat 30, la quantité de vapeur d'eau moyenne émise par heure est de 414 ± 136 mg h^{-1} (N = 19). La valeur minimum est de 182 mg h^{-1}, la valeur maximum est de 708 mg h^{-1}. Chez le rat 32, la quantité de vapeur d'eau moyenne émise en une heure est de 471 ± 218 mg h^{-1} (N=11). La valeur minimum est de 270 mg h^{-1}, la valeur maximum est de 1015 mg h^{-1}.

Il y a une corrélation faible, mais significative, entre la quantité de vapeur d'eau rejetée et l'activité motrice : ainsi, le coefficient de corrélation de SPEARMAN (1.4.2.5.2.) est de $\rho = 0,46$, N = 11, chez le rat 30, et $\rho = 0,63$, N = 11, chez le rat 32.

Ces expériences ne donnent qu'une idée très globale de la perte en vapeur d'eau. Pour apporter la preuve que l'eau est émise pendant les phases d'activité motrice, nous avons procédé à des enregistrements continus de la teneur en vapeur d'eau de l'air sortant de la cage à métabolisme.

L'expérience est réalisée de la façon suivante : l'air qui entre dans la cage à métabolisme contient une quantité de vapeur d'eau connue, constante. Pour régler le degré hygrométrique à un niveau constant (30 pour 100 par exemple), on fait passer un courant d'air chaud (40°C) dans un barboteur contenant de l'eau à la même température. Cet air qui sort saturé en vapeur d'eau est refroidi à 12°C, la pression de la vapeur d'eau saturante est alors de 10,51 mm Hg. Cet air est à nouveau réchauffé à 30°C. Comme la teneur en eau ne varie plus, la pression partielle de la vapeur d'eau est toujours de 10,51 mmHg. Cette valeur rapportée à la tension de vapeur d'eau saturante $\frac{10,51}{31,81} \cdot 100$ donne un degré hygrométrique de l'ordre de 30 pour 100.

On enregistre le degré hygrométrique à l'aide d'un psychromètre constitué par un couple thermoélectrique au cuivre-constantan. Une soudure est maintenue humide, alors que l'autre soudure est sèche. On enregistre le courant qui circule entre les deux soudures.

La figure 45 montre l'évolution de la température centrale, de l'activité motrice, et du degré hygrométrique à la sortie de la cage à métabolisme.

On est frappé par le parallélisme entre les courbes de température centrale et de la teneur en vapeur d'eau de l'air de la cage à métabolisme. Un examen plus minutieux montre cependant qu'il existe un léger déphasage entre les deux courbes, la courbe de température précédant celle de la vapeur d'eau. Chaque phase d'activité est accompagnée d'une augmentation de l'émission de la vapeur d'eau dont l'évolution prend nettement uncaractère de régulation : en effet, pendant la phase d'activité qui a lieu vers 21 heures, la température centrale diminue déjà, alors que le rat continue de bouger.

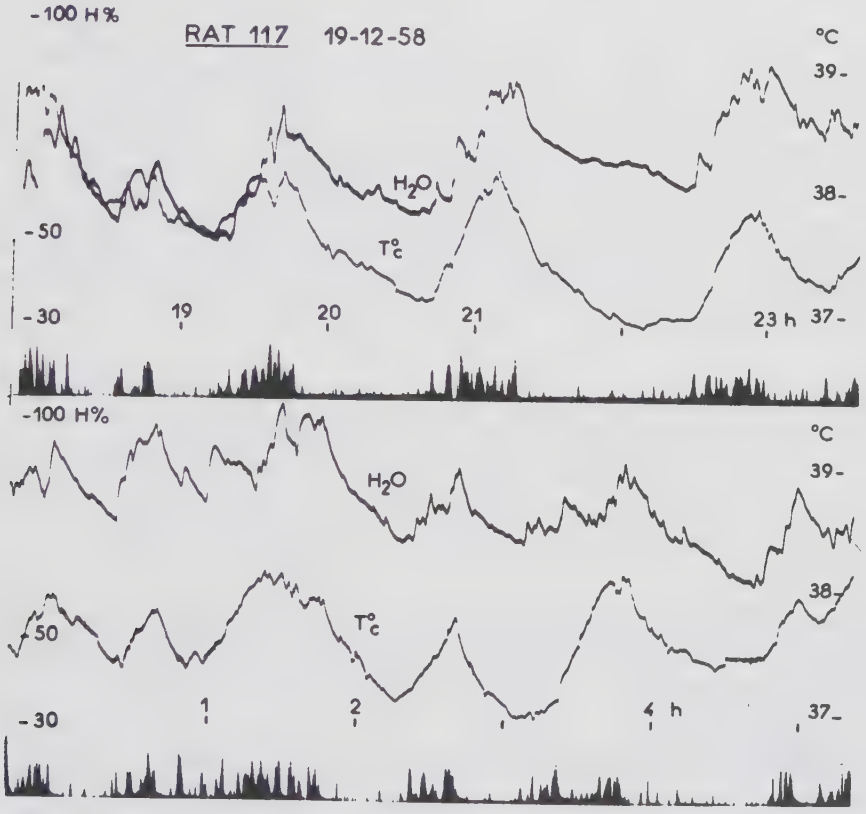


Figure 45.

2.4.4.6.3. Discussion.

La première expérience montre que des quantités importantes de vapeur d'eau apparaissent pendant les mesures faites sur l'animal actif. La deuxième expérience confirme d'une façon précise que la vapeur d'eau est émise surtout pen-

dant les phases d'activité.

Les résultats de ces expériences ne sont pas directement transposables dans les conditions de mesure de la consommation d'oxygène car, dans ce cas, l'air de la cage à métabolisme est saturé en vapeur d'eau. Notons aussi que la détermination de la vapeur d'eau émise n'est possible que si l'air de la cage n'est pas saturé. Il se pose donc la question : comment, dans nos conditions expérimentales, le rat peut-il évaporer les quantités d'eau nécessaires à la déperdition de la chaleur supplémentaire produite au cours de l'activité motrice ?

La quantité d'eau que le rat peut céder sous forme de vapeur est limitée par la vitesse de renouvellement d'air et par le gradient thermique qui existe entre la température extérieure et celle au niveau des alvéoles pulmonaires d'une part, et la température cutanée d'autre part. Nous négligeons l'évaporation au niveau de la peau, le rat n'ayant pas de glandes sudoripares.

Supposons qu'il existe un gradient thermique de 7°C entre la surface des alvéoles pulmonaires et la température ambiante ; quelle est alors la quantité d'eau qui peut être évaporée ?

A 37°C, un litre d'air saturé en vapeur d'eau renferme 44,20 mg d'eau.

A 30°C, un litre d'air saturé en vapeur d'eau ne renferme plus que 30,36 mg d'eau. Donc, à une différence de 7°C, correspond une variation de la teneur en eau dans un litre d'air de 13,84 mg.

En supposant que toute la vapeur d'eau est perdue au niveau des poumons, il faudrait que la ventilation pulmonaire augmente de

$$\frac{0,118}{0,0138} = 8,5 \text{ l h}^{-1}$$

Que représente une telle augmentation de la ventilation pulmonaire par rapport à la ventilation de repos du rat ? Nous pouvons estimer l'ordre de grandeur de la ventilation du rat, connaissant son poids, à l'aide de la relation proposée par GUYTON (1947).

$$\dot{V}_{\text{ml h}^{-1}} = 120 \cdot P_g^{0,74}$$

Pour un rat de 244 g, on calcule une ventilation de

$$\dot{V} = 120 \cdot 244^{0,74} = 7000 \text{ ml h}^{-1}$$

$$\dot{V} = 7 \text{ l h}^{-1}$$

Comparée à la ventilation de repos (7 l h^{-1}), l'augmentation de la ventilation (8,5 l h^{-1}) représente donc plus que le double.

On sait que, chez l'homme, pour un travail modéré, la ventilation augmente directement avec la consommation d'oxygène (DEJOURS, 1959).

Si nous appliquons le même raisonnement au rat, cela signifie que l'augmentation de 19 pour 100 de la consommation d'oxygène (1 l m^{-2} h^{-1}), que nous avons admise, entraîne une augmentation de 1,3 l h^{-1} de la ventilation. Soit seulement 20 pour 100 de l'augmentation de la ventilation qui serait nécessaire pour évacuer toute la chaleur par cette voie.

Même si nous admettons que toute la chaleur n'est pas seulement perdue par évaporation de l'eau au niveau des poumons, mais aussi par augmentation de la convection à la suite des mouvements, il faut attribuer l'augmentation de la déperdition à un mécanisme actif de la thermolyse, tel que par exemple, une polypnée supérieure à l'hyperventilation provoquée par l'activité motrice. Les modifications des conditions de déperdition qui accompagnent les mouvements sont certainement insuffisantes.

2.4.4.7. Le fonctionnement du "thermostat-rat" en l'absence de la thyroïde.

2.4.4.7.1. Introduction.

La suppression de la thyroïde permet de diminuer expérimentalement le niveau du métabolisme de repos et d'analyser ainsi la relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale dans de nouvelles conditions. Une première question se pose : connaissant la consommation d'oxygène, peut-on prévoir la température centrale du rat éthyroïdé à l'aide de l'équation de régression entre la température centrale et la consommation d'oxygène, établie chez le même animal avant la suppression de la thyroïde ?

2.4.4.7.2. Résultats expérimentaux.

La figure 46 représente le graphique construit en portant en abscisse toutes les valeurs de la consommation d'oxygène de repos, déterminées chez le rat 122 avant et après la suppression de la thyroïde, et en ordonnée les valeurs de la température centrale correspondantes. On reconnaît à droite la répartition des mesures obtenues chez l'animal normal. La droite de régression tracée dans le nuage de points expérimentaux traduit l'équation de régression suivante :

$$\vartheta_c^{\circ} = 37,32 + 0,54\ (\dot{V}_{O_2} - 6,06)$$

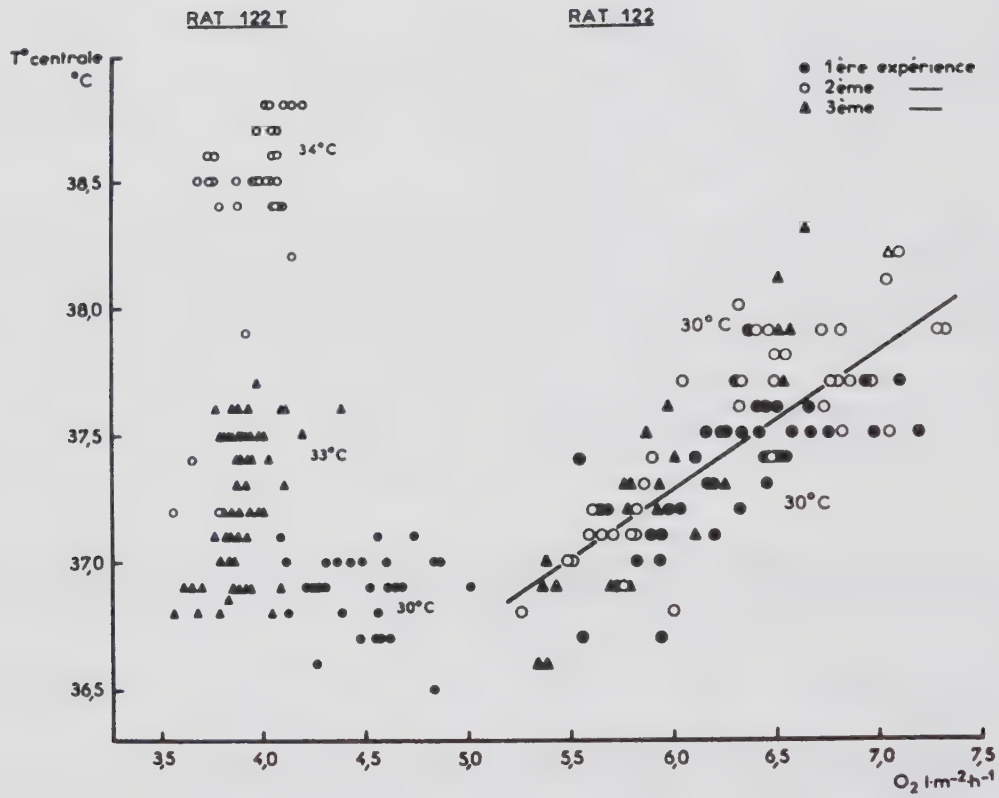


Figure 46.

La partie gauche du graphique montre les résultats de trois expériences faites à 30°, 33° et 34°C après la suppression de la thyroïde. On y reconnaît aisément trois groupes expérimentaux d'après la température de l'expérience :

1. à 30°C, la consommation d'oxygène de repos est de 4,53 ± 0,28 l m^{-2} h^{-1} (n (') = 353). La température centrale est de 36,90 ± 0,16°C.

2. à 33° C, la consommation d'oxygène de repos diminue, elle est de 3,82 ± 0,18 l m^{-2} h^{-1} (n (') = 581). La température centrale est de 37,20 ± 0,30°C.

3. à 34°C, la consommation d'oxygène est du même ordre que celle

(') mesures de trois minutes.

enregistrée à 33°C : 4,01 ± 0,26 l m^{-2} h^{-1} (n (') = 416). Par contre, la température centrale est élevée : 38,4 ± 0,46 ° C.

Notons aussi que les variations de la consommation d'oxygène et de la température centrale, observées au cours d'une expérience, sont trop faibles pour qu'il soit possible d'ajuster valablement une droite de régression dans chaque groupe de points.

Si nous portons la valeur de la consommation d'oxygène du rat éthyroïdé, mesurée à 30°C (neutralité thermique du rat normal) dans l'équation de régression établie chez ce rat avant la suppression de la thyroïde, nous pouvons calculer la température centrale qu'aurait un rat normal pour la consommation d'oxygène considérée.

$$\vartheta_c^\circ = 37,32 + 0,54\ (-1,53) = 36,50°C$$

La valeur estimée est inférieure à celle mesurée qui est de 36,9 ± 0,16°C.

Ce résultat montre que la droite de régression entre la consommation d'oxygène et la température centrale, établie chez le rat normal, n'est plus valable après la suppression de la thyroïde. La température centrale du rat éthyroïdé est supérieure à celle prévue. Il y a donc une véritable régulation de la température centrale par réduction de la thermolyse.

Par l'augmentation de la température de l'expérience, nous modifions les conditions d'écoulement de chaleur. A 33°C, nous observons une diminution de la consommation d'oxygène accompagnée d'une augmentation de la température centrale.

Enfin, à 34°C, la consommation d'oxygène de repos a sensiblement la même valeur qu'à 33°C, mais la température centrale augmente de l'ordre d'un degré. La température centrale a donc suivi la variation de la température extérieure.

Ce fait ressort bien du graphique de la figure 46 qui montre que les points expérimentaux, déterminés à 33° et 34°C, fluctuent autour d'une droite parallèle à l'axe des ordonnées et coupent l'axe des abscisses à 4 l m^{-2} h^{-1}.

Dans cette zone de température, le rat éthyroïdé se comporte de la même façon que le rat normal entre 30° et 32°C. On peut donc considérer que cette zone de température représente la nouvelle neutralité thermique du rat thyréoprive.

La figure 47 montre les résultats d'expériences semblables faites chez le rat 118 T (rat éthyroïdé). On distingue quatre groupes de points, chaque groupe correspondant à une expérience. Ainsi de haut en bas se succèdent les mesures faites à 34°C, à 33°C, à 32°C et à 30°C.

Dans le tableau XVIII sont consignées les moyennes de la consommation d'oxygène de repos et de la température centrale de ces différentes expériences, ainsi que leur écart-type.

Dans un intervalle de la température ambiante de 30°C à 33°C, la consommation d'oxygène de repos varie en sens inverse de la température extérieure, alors que la température centrale varie dans le même sens. A 34°C, la consommation d'oxygène de repos diminue encore, tandis que la température centrale reste sensiblement constante.

La relation entre la consommation d'oxygène de repos et la température centrale apparaît très nettement à 32°C (r = 0,82) et à 34°C (r = 0,63).

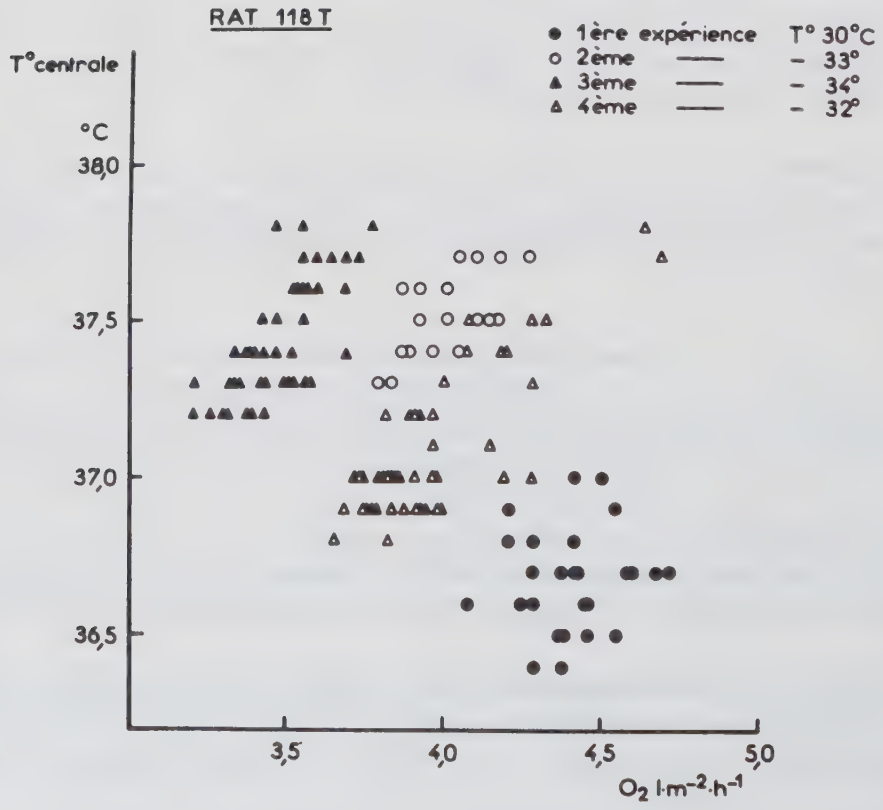


Figure 47.

TABLEAU XVIII.

Température de l'expérience	$\overline{\dot{V}_{O_2}}$ (') $\pm$ $\sigma \dot{V}_{O_2}$ $l\ m^{-2}\ h^{-1}$	$\vartheta_c^\circ \pm \vartheta_c$ °C	n
30°C	4,41 $\pm$ 0,23	36,88 $\pm$ 0,18	370
32°C	3,91 $\pm$ 0,28	37,08 $\pm$ 0,25	561
33°C	4,00 $\pm$ 0,25	37,51 $\pm$ 0,14	272
34°C	3,49 $\pm$ 0,25	37,45 $\pm$ 0,20	593

(') mesures de trois minutes.

A partir des moyennes de la consommation d'oxygène de repos et de la température centrale, nous calculons la conductance thermique globale (2.4.4.4.). Voici les valeurs obtenues aux différentes températures (exprimées en Cal $m^{-2}\ h^{-1}\ C^{\circ -1}$:

30°C, K = 2,49
32°C, K = 2,91
33°C, K = 3,35
34°C, K = 3,82

La conductance thermique globale augmente avec la température ambiante (PRECHT, 1955). Cette augmentation est le résultat d'une émission de vapeur d'eau plus importante.

Dans les deux cas où la corrélation entre la consommation d'oxygène de repos et la température centrale est significative, nous calculons le coefficient de régression qui sert au calcul indirect de la conductance thermique globale du rat éthyroïdé (2.4.4.4.).

Conductance thermique globale.

Rat normal		Rat éthyroïdé	
Détermination directe	Détermination à partir du b	Détermination directe	Détermination à partir du b
3,16 à 3,87 (')	3,46 $\pm$ 0,27 (")	2,91 (32°C) 3,82 (34°C)	3 ,53 2, 87

(') valeurs extrêmes
(") erreur-type.

2.4.4.7.3. Discussion.

L'ensemble des observations faites chez le rat éthyroïdé peut être interprété de la façon suivante :

1. La température de la neutralité thermique du rat normal n'a plus la même signification physiologique pour le rat éthyroïdé.

2. Si les rats normaux et éthyroïdés sont placés dans leur zone de neutralité thermique respective, la relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale reste la même, c'est-à-dire, elle traduit essentiellement l'écoulement passif de la chaleur produite.

Notons que cette interprétation explique les rapports apparemment contradictoires entre la consommation d'oxygène et la température centrale, lorsque la température ambiante varie de 30° à 34°C. Dans le cadre de cette explication, le rôle de la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS n'est pas fondamental (DONHOFFER et collaborateurs, 1952).

2.4.4.7.4. Conclusion.

La relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale chez le rat éthyroïdé traduit l'action de la thermogenèse sur la température centrale. Cette étude complète et confirme les conclusions obtenues chez le rat normal.

2.5. Relation entre le poids et la consommation d'oxygène.

2.5.1. Introduction.

L'utilisation d'une technique de mesure précise et l'interprétation statistique des résultats qui permet de tenir compte de toutes les sources de variation, nous a permis de déterminer une valeur de la consommation d'oxygène du rat dont la variabilité est de l'ordre de l'erreur instrumentale. Pour comparer alors cette valeur, obtenue chez l'animal, à des mesures faites chez d'autres animaux de même espèce ou d'espèces différentes, il faut tenir compte d'une nouvelle source de variation : le poids de l'animal. Unemesure de la consommation d'oxygène, quelle que soit sa précision, doit donc être exprimée de telle façon que son expression numérique soit indépendante du poids de l'animal. Ce problème est

fondamental et sa solution est d'un grand intérêt, car le métabolisme du rat sert de test en divers domaines de la physiologie et de la pharmacologie.

L'étude de la relation entre le poids et la consommation d'oxygène chez le rat nous conduit à aborder un problème plus général. Il s'agit de la question suivante : est-il encore possible, à l'intérieur d'une espèce, en raison des faibles variations de poids chez l'animal adulte, d'estimer un exposant du poids qui conserve encore une signification physiologique (LEHMANN, 1956) ?

Depuis l'énoncé de la loi des surfaces par RUBNER (1883), les physiologistes ont pris l'habitude de ramener la consommation d'oxygène à l'unité de la surface de l'animal. Cependant, la détermination expérimentale de la surface géométrique d'un animal est délicate car elle pose toutes sortes de problèmes méthodologiques dont, entre autres, le problème de la distinction entre la surface géométrique et la surface déperditrice. En effet, toutes les parties de la surface géométrique d'un animal ne sont pas équivalentes en ce qui concerne la déperdition de chaleur. Pour contourner les difficultés expérimentales d'une mesure correcte de la surface, on a eu recours à une détermination indirecte de la surface.

Si on admet que les individus d'une même espèce sont géométriquement semblables et que leur densité est constante, quelle que soit la taille, on peut écrire la relation suivante :

$$S = k \cdot P^{2/3} \qquad \text{(MEEH, 1879)}$$

Dans cette équation, k est un coefficient de proportionnalité qui dépend de la forme géométrique de l'animal (BENEDICT, 1934). En supposant la densité égale à 1, l'exposant 2/3 dérive directement de l'équation de dimension d'une surface.

Toutes les relations proposées pour calculer la surface du rat répondent à cette forme générale, mais l'exposant du poids et le coefficient de proportionnalité k varient sensiblement d'un auteur à l'autre. Fait plus grave encore, la surface calculée pour un même animal, mais à l'aide de formules différentes, n'est pas la même, ce qui fait que les surfaces qui servent de référence à l'expression de la consommation d'oxygène sont très variables. Pour donner un exemple de l'importance de cette variabilité, nous avons ramené la consommation d'oxygène (240 ml h^{-1}) d'un rat de 250 g à "sa surface", calculée à l'aide de différentes formules.

	$\dot{V}_{O_2}$ l $m^{-2}h^{-1}$	Surface du rat.	
1. MITCHELL et CARMAN (1926)	5,31	13,2	$P^{0,64}$
2. GIAJA (1928)	6,98	8,99	$P^{0,66}$
3. LEE (1929)	6,97	12,54	$P^{0,60}$
4. BENEDICT et MAC LEOD (1929)	6,89	9,1	$P^{0,66}$
5. DRAK (1930)	8,87	7,47	$P^{0,65}$
6. BENEDICT (1938)	6,27	10	$P^{0,66}$
7. KIBLER et BRODY (1942)	6,73	11	$P^{0,63}$
8. BAILEY (1962)	5,68	11,05	$P^{0,66}$

La comparaison des différentes expressions montre qu'une seule mesure de la consommation d'oxygène donne naissance à 8 expressions du métabolisme de base suivant la référence utilisée. L'écart entre les valeurs extrêmes représente 67 pour 100 de la valeur la plus faible. La variabilité des valeurs après "correction de l'influence du poids" est un multiple de l'erreur instrumentale.

La grande variabilité des valeurs du métabolisme de base du rat de la littérature (HALDI et collaborateurs, 1961) s'explique donc entre autre par les grandes différences entre les surfaces servant de référence. La diversité des références qui ne sont pas comparables, jointe au grand nombre d'unités physiques utilisées pour exprimer la consommation d'oxygène, rend une étude comparative des valeurs du métabolisme de base, publiées dans la littérature, très laborieuse. Chez le rat, les unités de volume vont du microlitre au litre, celles du temps de la minute à 24 heures.

En fait, chaque auteur a son unité personnelle d'expression du métabolisme de base. Souvent , il est impossible de connaître les données originales de l'expérience, car beaucoup d'auteurs omettent de préciser les grandeurs réellement mesurées ou les éléments qui permettraient de les calculer. Le problème de l'influence réelle du poids demeure donc toujours posé.

Afin de pouvoir définir un mode d'expression de la consommation d'oxygène qui rende sa valeur numérique indépendante du poids, il faut d'abord établir la relation qui lie ces deux variables. Seule une correction fondée sur une relation expérimentale permet effectivement de rendre l'expression du métabolisme de repos indépendante de la taille de l'animal.

En langage statistique, cela signifie que la correction doit permettre d'extraire toute la variance due au poids de l'animal de la variance totale de la consommation d'oxygène.

2.5.2. Méthode expérimentale.

L'étude expérimentale de la relation entre le poids et la consommation d'oxygène du rat est délicate, car ces deux variables dépendent elles-mêmes de nombreux autres facteurs. Les conditions idéales pour une telle étude seraient réalisées, si tous les autres facteurs qui agissent sur les échanges respiratoires étaient éliminés ou maintenus constants. Il faut réaliser ces conditions, dans toute la mesure du possible, pour l'analyse expérimentale de la relation entre le poids et la consommation d'oxygène, à l'intérieur d'une espèce. Ceci est difficile, car les animaux, dont l'état physiologique est comparable, présentent de faibles différences de poids par rapport à la variabilité normale de la consommation d'oxygène.

Afin de tenir compte de toutes les causes de fluctuations de la consommation d'oxygène autres que le poids, la mesure de la consommation d'oxygène du rat doit être faite :

1. Dans les conditions du métabolisme de base, pour éliminer l'influence de l'activité motrice, de l'action dynamique spécifique et de la température ambiante.

2. Sur un rat préalablement entraîné aux conditions de mesure ; chaque animal doit être familiarisé avec la situation expérimentale ; nous l'entraînons pendant deux jours, à raison d'une journée par semaine.

3. Pendant une phase de repos d'une heure (1), afin que toute les valeurs aient le même poids dans le calcul statistique.

4. Pendant la phase diurne du cycle nycthéméral ; le rat étant un animal à activité nocturne, nous ne retenons que la valeur horaire la plus faible observée au cours d'un cycle nycthéméral.

Ces conditions rigoureuses ne sont que rarement réalisées en même temps. Pour disposer tout de même d'un nombre suffisant de valeurs, il faut procéder à de nombreuses mesures, parmi lesquelles on peut alors sélectionner celles qui sont conformes aux critères énoncés. Les 74 valeurs, soumises à l'analyse sta-

---

(1) D'une façon générale, une phase de repos d'une heure ne survient que le jour, lorsque le rythme nycthéméral du métabolisme de repos présente son minimum. De plus, seul un rat entraîné reste calme pendant plus d'une heure. L'obtention d'une mesure d'une heure du métabolisme de repos implique donc la réalisation des conditions (2) et (4), ce qui n'est pas nécessairement le cas d'une mesure de trois minutes.

tistique, ont été obtenues au cours d'expériences dont la durée totale dépasse 2.500 heures. En d'autres termes, sur 100 mesures horaires, nous n'avons pu retenir que trois valeurs. Les mesures ont été faites chez 45 rats mâles, âgés de six mois au début des expériences. Leurs poids s'échelonnaient de 150 à 380 g.

2.5.3. Résultats expérimentaux.

La figure 48 représente la relation entre le logarithme du poids, porté en abscisse, et le logarithme de la consommation d'oxygène, porté en ordonnée. Les points se groupent autour d'une droite. La relation entre les logarithmes des variables étudiées est donc linéaire ; elle peut être traduite par l'équation :

$$(1) \qquad \text{Log } \dot{V}_{O_2} = \log a + b \log P$$

Cette relation, de la même forme que la relation interspécifique, entre le poids et la consommation d'oxygène (BRODY, KLEIBER), répond à l'équation générale suivante :

$$(2) \qquad \dot{V}_{O_2} = a\, P^b$$

dans laquelle "a" représente un coefficient de proportionnalité et "b" l'exposant du poids.

Le calcul de la droite de régression de la relation entre les logarithmes permet d'estimer l'exposant du poids ; en effet, comme le montrent les relations (1) et (2), le coefficient de régression est une estimation de l'exposant du poids de la relation (2).

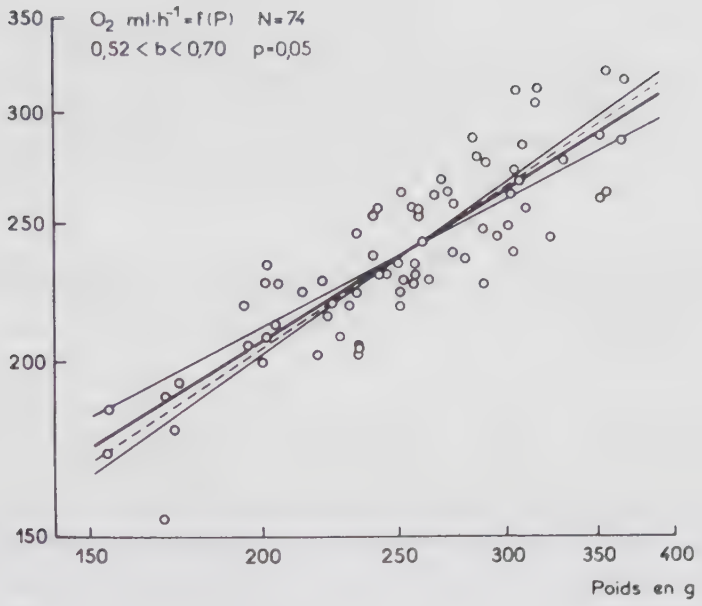


Figure 48.

L'analyse de la régression montre que l'influence du poids sur la consommation d'oxygène est très significative : en effet, le rapport "F" de la "variance due au poids" à la "variance résiduelle" de la consommation d'oxygène est de 186 ($D.L._1 = 1$; $D.L._2 = 72$; $F_{0.01} = 7,01$).

La valeur estimée de l'exposant du poids est de 0,61. Son intervalle de confiance, calculé au seuil de probabilité de 0.05 a comme limites extrêmes : 0,52 et 0,70.

$$0,52 \leqslant b \leqslant 0,70 \qquad \alpha = 0,05$$

Le coefficient de corrélation r est égal à 0,85, donc 72 pour 100 de la variance totale sont dus au poids, la variance résiduelle est encore de 28 pour 100, malgré toutes les précautions qui ont été prises.

La consommation d'oxygène moyenne de tous les rats est de 239 ml h^{-1} (') et son écart-type est de 21 ml h^{-1}.

(') Nous estimons l'écart-type de la consommation d'oxygène corrigée de l'influence du poids en calculant la racine carrée de la variance résiduelle. Ces calculs faisant intervenir les logarithmes des grandeurs physiologiques mesurées donnent deux estimations légèrement différentes de l'écart-type. Nous retenons la valeur la plus élevée de l'écart-type.

Le coefficient de variation de la consommation d'oxygène de repos, corrigé de l'influence du poids, est de 8,8 pour 100. L'estimation de la valeur du coefficient de proportionnalité "a", à partir de nos données expérimentales, est entachée d'erreurs trop importantes pour qu'elle ait encore un sens précis. En effet "a" représente la consommation d'oxygène d'un rat physiologiquement comparable à ceux étudiés et qui aurait un poids de 1 g. Il faut donc extrapoler la droite du poids minimum (150 g) à 1 g. Cette extrapolation comporte trop d'incertitude .

Une première conclusion se dégage de nos résultats : l'estimation intraspécifique de l'exposant du poids est possible même si le poids des animaux ne varie que du simple au double.

En deuxième lieu, il convient de remarquer que l'intervalle de confiance de l'exposant du poids ne renferme pas l'exposant 1, ce qui signifie qu'il n'y a pas de proportionnalité directe entre le poids et la consommation d'oxygène chez le rat. Par contre, l'exposant théorique 2/3 (LAMBERT et TEISSIER) est compris dans l'intervalle de confiance de l'exposant du poids déterminé expérimentalement. En effet, la droite de régression construite en posant b = 2/3 est bien comprise dans l'intervalle de confiance (Fig.48). Comme la surface du rat est souvent évaluée à l'aide de la relation de MEEH (1879) dans laquelle K = 10 et b = 2/3 chez le rat (HILL, 1913 ; BENEDICT, 1938 ; KAYSER, 1940), on peut considérer que la consommation d'oxygène est directement proportionnelle à la surface du rat.

La limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'exposant du poids calculé au seuil de probabilité de 0.01 ($0,49 \leqslant b \leqslant 0,73$) coïncide juste avec l'exposant de poids interspécifique de BRODY (1945). Par contre, cet intervalle de confiance ne renferme plus l'exposant interspécifique 0,75 proposé par KLEIBER (1931, 1947).

Le problème qui se pose donc est de savoir si l'exposant interspécifique 0,75 reste aussi valable à l'intérieur d'une espèce, en l'occurence le rat, comme le pense KLEIBER (1956), ou si l'exposant intraspécifique tend davantage vers 2/3 comme le laisse prévoir la théorie de la similitude biologique de LAMBERT et TEISSIER (1927).

Dans le premier cas, la relation que nous observons ne traduit pas seulement l'influence du poids, mais aussi celle d'autres facteurs qui masquent la valeur vraie de l'exposant du poids. En particulier, KLEIBER (1956) attribue à l'influence de l'âge l'écart qu'il observe entre les exposants expérimental et théorique. En plus de l'âge, il y a d'autres facteurs qui agissent sur la consommation d'oxygène en même temps que sur le poids. Ainsi à des poids faibles sont associés des facteurs tels que la croissance ou le degré de maturation sexuelle ;

au contraire, les poids élevés sont liés à l'obésité et à la sénilité.

Avant d'admettre le bien-fondé de cette interprétation, nous avons jugé indispensable de la soumettre à une analyse critique qui consiste à étudier la relation entre le poids et la consommation d'oxygène, en utilisant les valeurs du métabolisme de base du rat publiées dans la littérature.

2.5.4. Analyse statistique des valeurs du métabolisme de base de la littérature.

2.5.4.1. Introduction.

Pour vérifier si l'écart entre l'exposant du poids expérimental que nous observons (0,61) et l'exposant du poids interspécifique de KLEIBER (0,75) peut s'expliquer par l'influence de l'âge ou des facteurs qui lui sont liés, nous avons eu recours au procédé suivant : il faut rompre, au moins partiellement, la liaison systématique entre l'âge et le poids des rats d'un même élevage. On y parvient en utilisant des valeurs provenant de souches de rats différentes. C'est pourquoi nous avons utilisé des valeurs du métabolisme de base du rat rapportées dans la littérature. En effet, les poids de rats âgés de trois mois varient de 150 g (MITCHELL et CARMAN, 1926) à 262 (HORST, MENDEL et BENEDICT, 1939), des rats âgés de six mois pèsent de 171 g (HEMMINGSEN, 1934) à 320 g (HORST, MENDEL et BENEDICT, 1934), ceux de 12 mois pèsent de 198 g (BENEDICT et MAC LEOD, 1929) à 331 g (DAVIS, 1937).

La façon la plus rationnelle d'étudier l'influence de l'âge aurait consisté à établir la relation entre le poids et la consommation d'oxygène chez des rats de même âge. Malheureusement, nous n'avons pas trouvé un nombre suffisant de valeurs pour rendre cette analyse possible.

Malgré le nombre imposant de publications traitant du métabolisme de base du rat (1), il n'y a qu'un nombre restreint de travaux que nous avons pu utiliser pour étudier la relation entre le poids et la consommation d'oxygène. Les raisons en sont les suivantes : nous n'avons retenu que les travaux dans lesquels toutes les conditions expérimentales sont précisées, afin d'être sûr que

---

(1) Nous avons relevé 114 publications consacrées au métabolisme de base du rat qui ont paru entre 1920 et 1960. Ces publications se répartissent de la façon suivante : de 1920 à 1930 : 40 ; de 1930 à 1940 : 25 ; de 1940 à 1950 : 12 ; de 1950 à 1960 : 37. Depuis 1960, nous comptons huit publications.

les mesures de la consommation d'oxygène sont toutes conformes aux critères du métabolisme de base. Pour l'étude que nous avions en vue, il fallait absolument que les auteurs aient donné les résultats de chaque rat individuellement, en précisant le poids de chacun. Il fallait aussi que les rats étudiés par un auteur aient été de tailles différentes. Nous avons trouvé réunies ces conditions dans les travaux des dix auteurs suivants, cités dans l'ordre chronologique ; MITCHELL et CARMAN (1926), BENEDICT et MAC LEOD (1926 et 1929), ARVAY (1931), HORST et collaborateurs (1934), HEMMINGSEN (1934), DAVIS (1937), KIBLER et BRODY (1942), NOACH (1953), KLEIBER et collaborateurs (1956), BRAMANTE (1961).

Nous n'avons pas utilisé toute les valeurs publiées par ces auteurs. Seules les mesures faites chez des rats adultes ont servi à l'analyse statistique. En général, nous avons choisi les mesures faites sur des rats dont le poids est du même ordre de grandeur que celui de nos animaux, c'est-à-dire des rats dont le poids est supérieur à 150 g. Nous avons fait une exception avec les résultats de HEMMINGSEN (1934), car les rats utilisés par cet auteur appartiennent manifestement à une souche de poids faible ; en effet, certains de ses animaux de 5 mois ne pèsent que 130 g.

2.5.4.2. Distribution des mesures de la consommation d'oxygène de base.

Les valeurs de la consommation d'oxygène, rapportées par les différents auteurs, ont d'abord été converties dans un même système d'unités, soit en millilitres par heure ; puis les valeurs ainsi transformées ont été groupées dans 14 classes. L'histogramme construit de cette façon est représenté sur la figure 49. Les valeurs de la consommation d'oxygène de base s'échelonnent de 120 m l h^{-1} à 390 m l h^{-1}. La moyenne est de 222 $\pm$ 50 ml h^{-1}. Le coefficient de variation est de 22,5 pour 100.

Parrallèlement, le poids des animaux varie de 100 g à 400 g ; le poids moyen étant de 210 $\pm$ 60 g.

Dans l'histogramme de la consommation d'oxygène de base, nous avons construit la courbe de fréquence théorique, calculée à partir de la moyenne et de l'écart-type observés. Pour vérifier si un tel ajustement est valable, nous avons calculé le χ^2 (1.4.2.1.4.) à partir des écarts entre les effectifs observés et ceux lus sur la courbe de GAUSS. La valeur du χ^2 est de 7,34 , le degré de liberté étant de 13. Cette valeur du χ^2 a une probabilité supérieure à 80 pour 100 de se produire au hasard. La courbe théorique ajustée représente donc bien la distribution observée et celle-ci est normale.

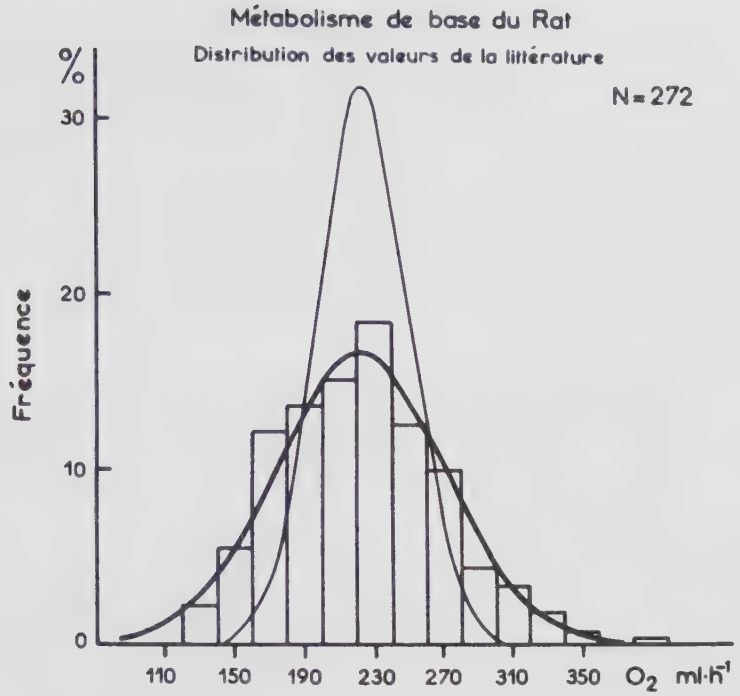


Figure 49.

La distribution normale des valeurs du métabolisme de base relevées dans la littérature montre que nous sommes en présence d'une population homogène de mesures. L'ensemble de ces valeurs se préte donc particulièrement bien aux analyses statistiques.

2.5.4.3. Etude de la relation entre le poids et la consommation d'oxygène de base (valeurs de la littérature).

Les valeurs de chaque auteur ont été soumises à l'analyse de régression. Les résultats de cette étude sont consignés dans le tableau XIX.

L'examen des rapports de variance "F" montre que 8 sur 10 régressions, que nous avons étudiées, sont hautement significatives. Parmi les deux autres régressions, l'une n'est pas significative (ARVAY, 1931). L'autre l'est juste au seuil de 5 pour 100 (NOACH, 1953). L'absence d'une corrélation significative dans le premier cas s'explique par la faible dispersion du poids des animaux étudiés par ARVAY (1931) : le poids moyen est de 191 g $\pm$ 18 et les valeurs extrêmes sont 152 et 213 g. Le coefficient de variation du poids de 9,4 pour 100

est voisin de celui de la consommation d'oxygène de repos d'un même rat. L'influence du poids est donc trop faible par rapport à la variabilité du métabolisme de repos pour devenir significative. La faible corrélation obtenue avec les mesures de NOACH (1953) s'explique par la même raison : le poids moyen est de 209 $\pm$ 36 g.

Les huit relations significatives ont une probabilité inférieure à 1 pour 100 de se produire au hasard. Les exposants du poids sont compris entre 0,47 et 0,66 : ils ne présentent aucune différence significative entre eux, comme l'attestent les intervalles de confiance.

Notons encore qu'aucun des intervalles de confiance, calculés au seuil de 5 pour 100, ne renferme l'exposant du poids égal à 1. En d'autres termes, la consommation d'oxygène n'est pas directement proportionnelle au poids.

On remarque, en particulier, dans la colonne des exposants du poids, que l'exposant de KLEIBER (1956) est de 0,54 $\pm$ 0,06. Signalons que le traitement statistique des résultats publiés par KLEIBER et collaborateurs (1956) pose un problème méthodologique. En effet, les valeurs citées par ces auteurs ne correspondent pas à des mesures individuelles de la consommation d'oxygène, mais représentent les moyennes de mesures, faites chez différents rats. Chaque moyenne correspond à un groupe de rats, de poids voisins. Dans ces conditions, il y a deux façons d'analyser la régression entre le poids et la consommation d'oxygène :

1. On peut calculer la droite de régression des valeurs moyennes sans tenir compte du nombre d'animaux dont elles proviennent. Les résultats de ce calcul figurent au tableau XIX. Il y a 23 groupes de rats âgés de 75 à 900 jours, ces 23 groupes comprennent 691 rats.

2. On peut tenir compte du nombre des animaux, en pondérant les moyennes de groupes en fonction de leur effectif. Cette deuxième méthode donne les résultats suivants : $b = 0,49 \pm 0,015$; $0,46 \leqslant b \leqslant 0,52$; $N = 691$; $F = 1045$.

Comme il ressort de la comparaison des résultats des deux méthodes, l'introduction du nombre de rats modifie l'estimation de l'exposant du poids moyen et réduit son intervalle de confiance. Mais quelle que soit la façon d'estimer l'exposant du poids, ce dernier est nettement inférieur à 0,75. Ainsi, nous retrouvons, après examen des valeurs de l'exposant du poids calculées à partir des données de la littérature, le même problème que nous soulevions plus haut : la différence entre l'exposant du poids, déterminée expérimentalement, et l'exposant 0,75 peut-elle être attribuée entièrement à l'influence de l'âge comme le pense KLEIBER ?

Pour essayer de répondre à cette question, nous rendons l'influence de l'âge aléatoire, en mélangeant toutes les valeurs de la littérature. La

TABLEAU XIX.

AUTEURS	$\bar{b} \pm \sigma$	N	b	F
MITCHELL et CARMAN, 1926	0,66 ± 0,12	40	0,42 à 0,90	30
BENEDICT et MAC LEOD, 1926, 1929	0,65 ± 0,08	47	0,50 à 0,81	74
ARVAY, 1931	0,49 ± 0,26	19	N.S.	3,5
HORST, MENDEL et BENEDICT, 1933	0,61 ± 0,07	19	0,47 à 0,76	75
HEMMINGSEN, 1934	0,60 ± 0,09	43	0,43 à 0,78	48
DAVIS, 1937	0,48 ± 0,07	24	0,33 à 0,62	44
KIBLER et BRODY, 1942	0,52 ± 0,09	11	0,32 à 0,72	34
NOACH, 1953	0,45 ± 0,19	19	0,04 à 0,86	5,4
KLEIBER et coll., 1956	0,54 ± 0,06	23	0,42 à 0,66	92
BRAMANTE, 1961	0,47 ± 0,05	28	0,38 à 0,57	108

figure 50 montre le graphique obtenu en portant les poids en abscisse et la consommation d'oxygène en ordonnée. Les échelles sont logarithmiques. Les points se répartissent autour d'une droite. La relation entre le logarithme du poids et le logarithme de la consommation d'oxygène est donc linéaire. Pour mieux situer nos valeurs expérimentales, nous les avons portées sur le même graphique. Nos points se situent bien dans le nuage constitué par les autres valeurs.

A l'aide des valeurs de la littérature, nous avons calculé " l'exposant du poids" moyen. Comme par ailleurs, les exposants de poids relatifs aux valeurs données par chaque auteur sont homogènes, nous avons encore estimé cet exposant par l'analyse de covariance. Cette méthode permet d'éliminer l'influence systématique d'autres facteurs que le poids. Dans cette dernière analyse, nous avons aussi tenu compte de nos résultats.

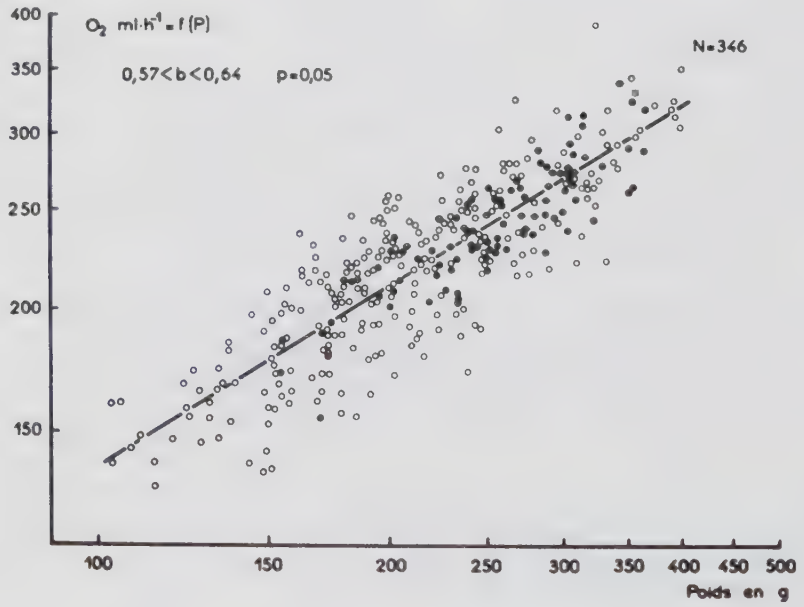


Figure 50.

Les résultats de ces calculs sont consignés dans le tableau XX. A titre de comparaison, nous avons aussi figuré les résultats de nos expériences :

TABLEAU XX.

	$\underline{b} + \sigma$	N	b	F	r
Régression générale (valeurs de la littérature)	0,61 ± 0,02	272	0,57 à 0,65	736	0,86
Valeurs HEUSNER	0,61 ± 0,04	74	0,52 à 0,70	186	0,85
Covariance de l'ensemble des valeurs	0,59 ± 0,02	346	0,54 à 0,64	562	0,80

L'examen du tableau XX appelle quelques commentaires :

1. L'exposant du poids, estimé à l'aide des valeurs de la littérature, est égal à celui que nous avons déterminé expérimentalement.

2. Le coefficient de corrélation des valeurs de la littérature et celui que nous avons calculé à l'aide de nos mesures sont égaux : autrement dit, dans les deux analyses, l'influence du poids explique 72 pour 100 de la variance totale de la consommation d'oxygène de base.

3. L'analyse de covariance, appliquée à toutes les valeurs, les nôtres comprises, permet de calculer un exposant du poids égal à ceux estimés précédemment.

4. Le coefficient de corrélation intragroupe, estimé par covariance, est légèrement inférieur à celui calculé à l'aide de la régression générale, cela signifie que l'influence du poids à l'intérieur d'un groupe de mesures de la consommation d'oxygène n'est plus que de 64 pour 100 de la variance totale.

Il s'agit alors de savoir à quoi sont dus les 36 pour 100 restant de la variance totale de la consommation d'oxygène. A l'aide de l'analyse de covariance, nous avons aussi testé si cette variabilité résiduelle est aléatoire ou si, au contraire, on peut mettre en évidence des différences systématiques entre les valeurs rapportées par les différents auteurs. Le calcul du rapport F de la "variance entre les groupes corrigée de l'influence du poids" à la "variance à l'intérieur des groupes corrigée de l'influence du poids" donne une valeur de 92 ($DL._1 = 10$;

$D.L._2 = 334$), qui est très significative. Il y a donc des différences significatives entre les valeurs rapportées par les différents auteurs. Mais ces différences n'affectent que le niveau de la droite de régression entre le logarithme du poids et le logarithme de la consommation d'oxygène et non l'exposant. Le coefficient de proportionnalité "a" de la relation qui lie la consommation d'oxygène au poids n'est donc pas le même pour tous les auteurs.

2.5.4.4. Discussion.

Quelle que soit la méthode statistique employée pour estimer l'exposant du poids, ce dernier n'est jamais égal à l'exposant 0,75 de KLEIBER. Plus particulièrement, l'analyse des valeurs de la littérature montre qu'en rendant l'influence de l'âge plus aléatoire, la valeur de l'exposant du poids n'augmente pas. Il nous paraît donc difficile d'expliquer entièrement par l'influence de l'âge des animaux, l'écart entre l'exposant du poids déterminé expérimentalement et l'exposant interspécifique 0,75 admis par KLEIBER (1956).

L'exposant du poids intraspécifique du rat tend vers la valeur théorique 2/3 de la théorie de LAMBERT et TESSIER (1927). En effet, la limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'exposant du poids, estimée au seuil de probabilité de 0.01 est 0,666, l'exposant étant compris entre $0,552 < b < 0,666$. Le fait que l'exposant du poids expérimental est toujours légèrement inférieur à la valeur théorique peut être expliqué de la façon suivante : les conditions théoriques idéales, dans lesquelles la théorie de LAMBERT et TEISSIER est valable, ne sont remplies que d'une façon approximative chez le rat.

En ce qui concerne le problème de la référence du métabolisme de base, l'expérience montre que le poids à la puissance 2/3 constitue une bonne référence. L'exposant du poids 0,75, par contre, ne permet pas de réduire toute la variance due au poids.

Reste le problème de la signification du coefficient de proportionnalité "a" de la relation entre le poids et la consommation d'oxygène. Il représente la consommation d'oxygène de base d'un rat adulte fictif qui aurait un poids de 1 g. Tous les facteurs qui agissent sur la consommation d'oxygène de base sont susceptibles de modifier ce coefficient, qui varie donc avec les conditions expérimentales comme, par exemple, la température d'adaptation des animaux. Mais comme l'action de beaucoup de facteurs de la consommation d'oxygène varie aussi avec la taille de l'animal, il est difficile de séparer expérimentalement leur influence sur le coefficient "a" de celle sur l'exposant du poids "b". Souvent sous l'influence de ces facteurs, la valeur réelle de l'exposant du poids

se trouve masquée. Cette méconnaissance de l'interaction entre l'influence d'un facteur de la consommation d'oxygène et la taille de l'animal a conduit CHIU et HSIEH (1960) à la conclusion qu' "il n'y a aucune raison théorique pour qu'il y ait une relation constante entre la consommation d'oxygène et le poids ou le poids élevé à une puissance quelconque".

2.5.5. Conclusion générale.

Dans la relation entre le poids et la consommation d'oxygène :

$$\dot{V}_{O_2} = a\, P^b$$

l'exposant "b" traduit l'influence du poids, le coefficient de proportionnalité "a" représente la consommation d'oxygène d'un rat adulte fictif de 1 g. L'exposant du poids "b", estimé à partir de nos valeurs expérimentales, est de $0,61 \pm 0,04$. Son intervalle de confiance renferme l'exposant théorique 2/3 de LAMBERT et TEISSIER (1927). Le poids élevé à la puissance 2/3 constitue donc une bonne référence du métabolisme de base.

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION GENERALE.

3.1. Introduction.

L'analyse des résultats expérimentaux nous a conduit aux conclusions suivantes :

1. Le métabolisme de base du rat présente une variation nycthémérale dont l'amplitude est de l'ordre de 30 pour 100 de la valeur diurne.

2. La température centrale n'est pas le facteur déterminatif de cette variation.

3. Après la suppression de la thyroïde, le rythme nycthéméral du métabolisme de base subsiste.

4. Le métabolisme de base du rat obéit à la loi des surfaces.

La question qui se pose maintenant est de savoir où chercher l'origine de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de base. Cette variation nycthémérale peut traduire une activité périodique de l'ensemble des tissus d'un organisme. Elle peut aussi être le fait de certains organes seulement dont l'activité physiologique varierait au cours du nycthémère. En effet, le métabolisme de base peut lui-même être décomposé (SCHAEFFER et LE BRETON, 1938) en :

1. Une énergie mise en jeu par le fonctionnement des organes dont l'activité est indispensable à la vie d'un organisme (service physiologique).

2. Une énergie nécessaire à la vie de chaque cellule, cette énergie servant entre autre au maintien de la structure qui, en vertu des lois de la thermodynamique, est très instable. En particulier, il faut que la cellule s'oppose à la diffusion des substances à faible poids moléculaire dont la répartition est hétérogène (respiration élémentaire).

On pourrait donc concevoir que la variation nycthémérale du métabolisme de base correspond à une variation de l'activité physiologique de certains organes.

Pour soumettre cette hypothèse à une analyse critique s'appuyant sur les données expérimentales, nous sommes conduit à comparer la somme des volumes d'oxygène consommé par les divers tissus d'un organisme à la consommation d'oxygène de l'animal entier. Cette étude nous permettra de dresser un bilan des contributions des différents organes au métabolisme de base. La comparaison du métabolisme énergétique de chaque organe à l'amplitude de la variation nycthémérale du métabolisme de base permettra de voir si un organe ou un groupe d'organes peut être à l'origine de la variation nycthémérale du métabolisme de base.

La variation nycthémérale du métabolisme de base soulève en outre le problème de la signification physiologique de la neutralité thermique. En particulier, la neutralité thermique reste-t-elle la même le jour et la nuit ?

Enfin, la comparaison de la consommation d'oxygène de l'organisme à la somme des consommations d'oxygène des différents tissus nous permettra aussi d'aborder le problème de la loi des surfaces au niveau de la respiration tissulaire.

3.2. Analyse de la contribution des différents tissus au métabolisme de base du rat.

En 1908, BARCROFT (1908) établit un premier bilan de la respiration des différents organes. Chez un chien qui consomme 40 ml d'oxygène par minute, cet auteur retrouve 32,5 ml min^{-1} (soit 81,2 pour 100) en déterminant la consommation d'oxygène des organes à partir de la différence artério-veineuse de la pression partielle d'oxygène du sang. Dans cette expérience, la mesure de la consommation d'oxygène est faite sur des organes *in situ*.

Plus tard, le problème de la sommation de la respiration tissulaire est repris à l'aide de techniques qui permettent de mesurer *in vitro* la consommation d'oxygène de coupes de tissus (BARCROFT, 1908 ; WARBURG, 1928 ; DIXON, 1943). Dès 1925, TERROINE et ROCHE (1925) affirment que la respiration élémentaire d'un tissu est indépendante de l'espèce animale dont provient le tissu, mais qu'elle est caractéristique de l'espèce cellulaire considérée. La même année, GRAFE, REINWEIN et SINGER (1925) confirment la constance de la respiration de tissus homologues, quelle que soit l'espèce dont ils proviennent. Ces auteurs calculent chez le rat, à partir des mesures de la consommation d'oxygène *in vitro*, un métabolisme de base double de celui déterminé chez l'animal entier. La respiration *in vitro* de coupes de tissu ne correspondrait donc pas à la respiration des tissus dans l'organisme. Selon ces auteurs, l'organisme exercerait une influence qui freine les oxydations cellulaires ("Dämpferwirkung"). En particulier, la cause de la décroissance de l'intensité respiratoire par unité de poids avec l'augmentation de la taille de l'animal ne doit pas être recherchée au niveau des tissus.

Cette façon de voir n'est pas unanimement partagée. MEYERHOF et HIMWICH (1924) signalent que l'intensité respiratoire du diaphragme de souris adulte est supérieure à celle observée chez le rat adulte. A l'intérieur d'une même espèce, en particulier chez le rat, le diaphragme d'animaux jeunes respire davantage que celui d'animaux adultes. Ces auteurs insistent aussi sur le fait que la respiration des tissus in vitro dépend de la composition chimique du liquide de suspension.

WELS (1925) montre que le métabolisme des tissus diminue si la taille de l'animal augmente. LE BRETON et KAYSER (1926) confirment ces résultats et établissent une liaison entre la constitution du protoplasme et l'intensité respiratoire de la cellule.

Enfin, RICHARDSON et collaborateurs (1930) démontrent chez le chien que la respiration in vitro de coupes de rein et de muscle est du même ordre que celle déterminée in vivo.

Il faut attendre 1939 pour qu'un pas décisif soit fait vers la solution du problème qui nous occupe. En effet, FIELD et collaborateurs (1939) détermient systématiquement la consommation d'oxygène de 14 tissus différents du rat. En même temps, ils mesurent le métabolisme de base des animaux entiers. La comparaison entre la consommation d'oxygène mesurée chez l'animal entier et celle obtenue en sommant les volumes d'oxygène consommés par les différents tissus montre que la respiration in vitro rend compte de 66 pour 100 du métabolisme de base.

Des expériences semblables sont faites chez le chien (MARTIN et FUHRMAN, 1941), la souris (MARTIN et FUHRMAN, 1955) et chez le rat normal et hypothermique (FUHRMAN et collaborateurs, 1961).

Une comparaison de la grandeur du métabolisme de base, déterminée chez l'animal entier, à celle calculée en sommant la respiration de tous les tissus d'un organisme, n'a de sens que si les mesures in vitro de la consommation d'oxygène ont été obtenues dans des conditions physiologiques comparables à celles qui existent dans l'organisme. Le choix du milieu est donc de première importance. En effet, on sait que la consommation d'oxygène des tissus in vitro varie avec la composition chimique du milieu utilisé (MEYERHOF et HIMWICH, 1924 ; KREBS, 1950 ; HUSTON et MARTIN, 1954).

HUSTON contourne cette difficulté en étalant les coupes de tissu sur des fibres de verre placées dans une atmosphère d'oxygène saturée en vapeur d'eau. Quelque soit le milieu choisi, la consommation d'oxygène des coupes de tissu diminue au cours des expériences. Cette diminution est en rapport avec la composition chimique du milieu ; elle est d'autant plus marquée que le milieu est plus pauvre en métabolites.

On admet (FIELD et collaborateurs, 1939) que la diminution de la respiration traduit les effets des lésions qu'ont subies les coupes de tissu et qu'il ne s'agit pas d'un retour à la consommation d'oxygène normale, les tissus ayant contracté une dette d'oxygène lors du prélèvement. Pour tenir compte de ces faits dans l'interprétation des résultats, on calcule, par extrapolation, la consommation d'oxygène des tissus au moment du prélèvement.

Dans le tableau XXI, nous avons réuni les consommations d'oxygène de différents tissus de rat. Il s'agit des valeurs déterminées par FIELD et collaborateurs (1939), HUSTON et MARTIN (1954) et FUHRMAN et collaborateurs (1961).

Dans la première colonne du tableau XXI, nous avons classé les différents tissus selon l'importance de la production de chaleur de l'organe dont ils proviennent. Pour chaque tissu, il y a deux colonnes, la première concernant la consommation d'oxygène exprimée en ml g^{-1} h^{-1} (poids frais), dans la deuxième figure la consommation d'oxygène totale de chaque tissu. Cette dernière est calculée en multipliant le volume d'oxygène consommé par 1 g de tissu par le poids total du tissu.

Au-dessous des colonnes figurent la somme de la respiration de tous les tissus et la consommation d'oxygène déterminée chez l'animal entier.

Notons que les valeurs du métabolisme de base du rat rapportées par ces auteurs ne diffèrent pas significativement des valeurs que nous avons déterminées chez des rats de même poids.

Dans l'expérience de FIELD et collaborateurs (1939), la somme de la respiration des divers tissus représente 66 pour 100 de la consommation d'oxygène du rat entier.

En modifiant d'abord la composition chimique du milieu, puis en améliorant les conditions d'oxygénation des coupes de tissus, HUSTON et MARTIN (1954) retrouvent d'abord 67, puis 90 pour 100 du métabolisme de base. Cette amélioration du pourcentage est, en réalité, plus grande, car elle a été obtenue avec 9 tissus seulement, alors que FIELD et collaborateurs (1939) avaient déterminé la consommation d'oxygène de 14 tissus.

Si nous tenons alors compte de la respiration des 5 tissus que HUSTON et MARTIN n'ont pas étudié, en nous référant aux valeurs de FIELD et collaborateurs, nous constatons que la différence entre la somme de la respiration des 9 tissus et la respiration de l'animal entier, soit 10 pour 100 du métabolisme de base, peut être expliquée par la respiration des 5 tissus non examinés.

TABLEAU XXI.

	FIELD et coll., 1939 Rat 150 g (T° = 37,5°C) (1)			HUSTON et coll., 1954 Rat 263 g (T° = 37, 9° C)									FUHRMAN, 1961 Rat 300 g (T° = 38, 0 °C)			
	Poids frais	$\dot{V}_{O_2}$ (2) Tissu	$\dot{V}_{O_2}$ (3) Organe	Poids frais	$\dot{V}_{O_2}$ (2) Tissu	$\dot{V}_{O_2}$ (4) (3) Organe	$\dot{V}_{O_2}$ (2) Tissu	$\dot{V}_{O_2}$ (5) (3) Organe	$\dot{V}_{O_2}$ (2) Tissu	$\dot{V}_{O_2}$ (6) (3) Organe			Poids frais	$\dot{V}_{O_2}$ (2) Tissu	$\dot{V}_{O_2}$ (5) (3) Organe	
1. Muscles striés	61,4	0,875	53,72	115,3	0,89	102,7	0,92	106,1	1,11	128,0			133,0	1,01	134,3	
2. Foie	9,2	2,010	16,48	12,4	1,70	21,1	3,11	38,6	3,06	38,0			13,6	2,65	36,0	
3. Peau	27,8	0,416	11,55	47,3									49,0	0,52	25,5	
4. Tractus digestif	8,0	1,010	8,08	12,2	1,08	13,2	1,35	16,5	1,38	16,8						
5. Reins	1,4	4,120	5,76	2,2	3,72	8,2	3,76	8,3	4,68	10,3			2,45	5,35	13,1	
6. Cerveau	2,3	1,840	4,23	1,9	1,39	2,6	2,21	4,2	2,77	5,1			1,96	3,19	6,3	
7. Diaphragme	1,0	1,800	1,80	1,7	1,18	2,0	1,42	2,4	1,62	2,8						
8. Squelette	10,0	0,153	1,53	15,5												
9. Coeur	0,7	1,930	1,35	1,0	1,55	1,6	1,81	1,8	2,86	2,9						
10. Testicules	1,2	1,030	1,24	2,5	0,64	1,6	0,89	2,2	0,81	2,0						
11. Poumons	0,9	1,250	1,13	1,5												
12. Rate	0,4	1,330	0,53	0,7	1,34	0,9	1,85	1,3	1,56	1,1						
13. Ligaments	7,4	0,070	0,52	13,0												
14. Sang	9,7	0,025	0,24	15,3												
15. Reste(7)	9,6	0,200	1,92	20,5												
$\dot{V}_{O_2}$ Total des tissus			110,08			180,4		207,9		233,5					215,2	
$\dot{V}_{O_2}$ animal			164,5			229,3		229,3		229,3					297,0	
$\dot{V}_{O_2}$ des tissus en pourcent du métabolisme de base.			65,8			78,7		90,7		101,8					72,5	

Légende du tableau XXI.

(1) Milieu Ringer + phosphates + glucose

(2) $\dot{V}_{O_2}$ ml g^{-1} h^{-1} poids frais extrapolé à l'instant du sacrifice de l'animal

(3) $\dot{V}_{O_2}$ en ml h^{-1}

(4) Milieu Krebs Ringer Phosphate
(5) Milieu III de Krebs
(6) Méthode de mesure de HUSTON sans milieu
(7) Trachée, oesophage, graisse, petite glandes, etc.

Dans l'expérience de FUHRMAN et collaborateurs (1961), la respiration de 5 tissus différents a été mesurée : elle représente72 pour 100 du métabolisme de base. Pour les mêmes tissus, FIELD et collaborateurs avaient trouvé 56 pour 100 de la consommation d'oxygène du rat entier. Cette augmentation du pourcentage est due à l'amélioration des conditions expérimentales. Les 9 tissus qui n'ont pas été examinés par FUHRMAN et collaborateurs représentent 11 pour 100 du métabolisme de base dans l'expérience de FIELD et collaborateurs. Compte tenu de l'augmentation générale de la respiration tissulaire, nous pouvons estimer la contribution de ces 9 tissus non étudiés à 15 pour 100 du métabolisme de base. Donc, dans l'expérience de FUHRMAN et collaborateurs, la respiration tissulaire représente 85 à 90 pour 100 du métabolisme de base du rat entier.

Dans d'autres expériences, faites chez la souris et le chien (MARTIN et FUHRMAN, 1955), la somme de la respiration tissulaire représente 72 pour 100 du métabolisme de base chez la souris et 105,5 pour 100 chez le chien.

Les résultats de ces expériences montrent que la respiration in vitro de coupes de tissu ne diffère pas de la respiration des tissus in vivo. Ce résultat nous autorise à calculer la consommation d'oxygène d'un organe à partir des mesures de la respiration in vitro de coupes de tissu de l'organe considéré.

Considérons maintenant la consommation d'oxygène des différents tissus. Le graphique de la figure 51 est construit à l'aide des données numériques du tableau XXI. En abscisse, figure la consommation d'oxygène, exprimée en millilitres par heure et par gramme de tissu frais, en ordonnée sont inscrits les différents tissus dans l'ordre croissant de leur intensité respiratoire. Pour chaque tissu, nous représentons les valeurs extrêmes des échanges respiratoires que nous relions par un trait horizontal.

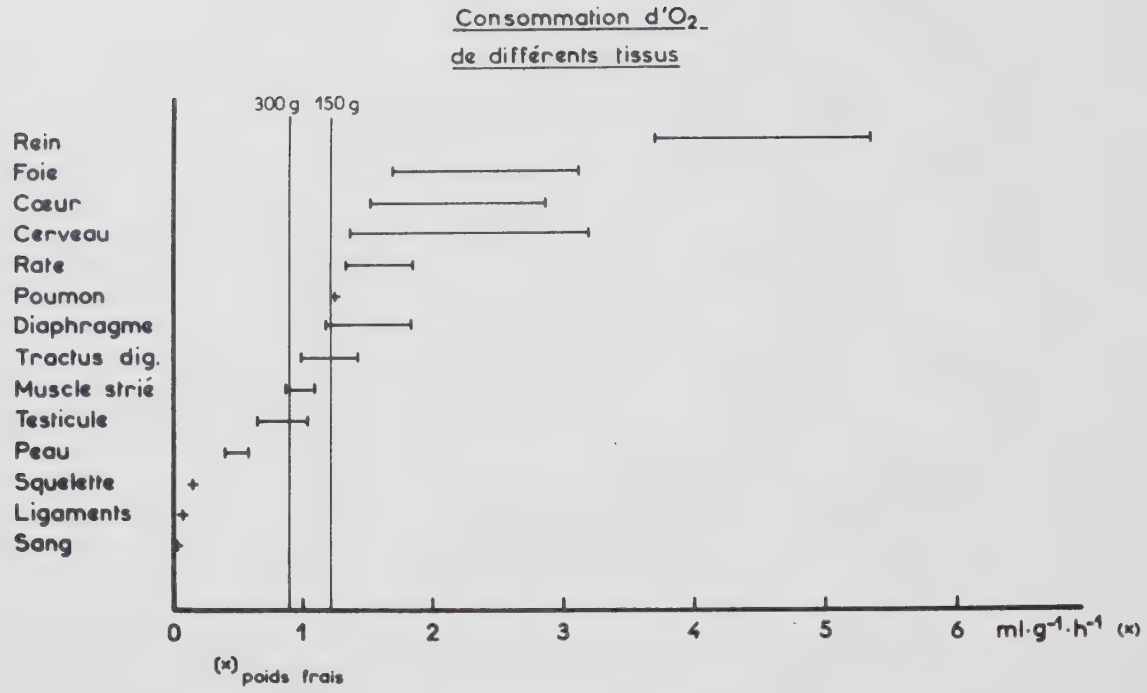


Figure 51.

L'axe des abscisses est coupé par deux droites parallèles à l'axe des ordonnées. L'abscisse de la première droite correspond à la consommation d'oxygène d'un rat de 300 g, ramenée à l'unité de poids ; l'abscisse de la deuxième droite a été calculée pour un rat de 150 g. La zone, délimitée par ces deux droites, correspond à la variation, sous l'influence de la loi des surfaces, de la consommation d'oxygène exprimée par unité de poids.

Cette zone départage les tissus en trois groupes :

1. Ceux à forte activité métabolique, dont la consommation d'oxygène ramenée à l'unité de poids, représente deux à cinq fois la respiration moyenne de l'ensemble des tissus. Ce sont le rein, le foie, le coeur, le cerveau, la rate et le diaphragme.

2. Ceux à très faible activité métabolique, tels que le testicule, la peau, le squelette, les ligaments et le sang.

3. Ceux qui ont une consommation d'oxygène sensiblement égale à la moyenne de l'ensemble des tissus. Ce sont les muscles et les tissus du tractus digestif.

Notons que ce sont les tissus des organes dont le fonctionnement est indispensable à la survie de l'organisme (coeur, rein, foie, cerveau, poumon et dia-

TABLEAU XXII.

	FIELD et coll., 1939 Rat 150g		HUSTON et coll., 1954 Rat 263 g				FUHRMAN, 1961 Rat 300 g	
	Pour-cent du métabolisme de base	Pour-cent du poids	Pour-cent du métabolisme de base			Pour-cent du poids	Pour-cent du métabolisme de base	Pour-cent du poids
			1	2	3			
1. Muscles striés	32,65	40,92	44,78	46,27	55,82	43,84	45,22	44,33
2. Foie	10,01	6,13	9,20	16,83	16,57	4,71	12,12	4,53
3. Peau	7,02	18,53				17,98	8,58	16,33
4. Tractus digestif	4,91	5,33	5,75	7,20	7,32	4,63		
5. Reins	3,50	0,93	3,57	3,61	4,49	0,84	4,41	0,82
6. Cerveau	2,57	1,53	1,13	1,83	2,22	0,72	2,12	0,65
7. Diaphragme	1,09	0,66	0,87	1,04	1,22	0,65		
8. Squelette	0,93	6,66				5,89		
9. Coeur	0,82	0,47	0,70	0,78	1,26	0,38		
10. Testicules	0,75	0,80	0,70	0,77	0,87	0,95		
11. Poumons	0,69	0,60				0,57		
12. Rate	0,32	0,26	0,39	0,57	0,48	0,27		
13. Ligaments	0,32	4,93				4,94		
14. Sang	0,15	6,47				5,81		
15. Reste	1,17	6,40				7,79		
Total	66,92	100,62	67,11	79,11	90,27	99,97	72,46	79,92

phragme) qui consomment le plus d'oxygène. Ces tissus conservent donc leur métabolisme énergétique élevé même en dehors de l'organisme.

A l'aide des valeurs de la consommation d'oxygène des différents tissus, nous calculons la consommation d'oxygène totale d'un organe. Nous exprimons cette valeur en pourcent du métabolisme de base du rat entier. Le tableau XXII contient, en plus de ces données, le poids relatif des différents organes.

L'examen du tableau XXII montre qu'il y a en gros cinq producteurs de chaleur : ce sont, dans l'ordre décroissant, les muscles striés (environ 50 pour 100 du métabolisme de base), le foie (de 10 à 15 pour 100), la peau (7 à 9 pour 100), le tractus digestif (de 5 à 7 pour 100) et les reins (de 3 à 5 pour 100).

Si nous comparons maintenant ces chiffres à l'amplitude du rythme nycthéméral du métabolisme de base, nous voyons que, mis à part le muscle strié, aucun autre organe ne peut à lui seul, rendre compte de l'amplitude du rythme.

Il y a donc deux possibilités pour expliquer la variation nycthémérale du métabolisme de base. Ce rythme peut être dû à une variation de la consommation d'oxygène des muscles striés, variation qui doit se faire en l'absence de mouvements et dont l'amplitude doit être très importante. A priori, il semble peu vraisemblable qu'en l'absence de tout mouvement, le muscle puisse expliquer à lui seul des variations de l'ordre de 30 pour 100. Reste la seconde hypothèse, plus vraisemblable : le rythme nycthéméral traduit une périodicité de l'activité physiologique de tous les tissus de l'organisme.

3.3. Le problème du rythme nycthéméral du métabolisme de base.

La sommation des respirations tissulaires montre que le métabolisme de base représente l'activité métabolique de l'ensemble des tissus et que la structure de l'organisme en tant que telle n'exerce aucune action inhibitrice sur la respiration des tissus.

Par ailleurs, l'activité métabolique d'aucun tissu n'est assez intense pour rendre à elle seule compte de l'amplitude du rythme nycthéméral du métabolisme de base.

Ces faits nous conduisent à supposer que le rythme de la consommation d'oxygène, non lié à l'activité motrice, traduit une périodicité propre à tous les tissus. Ceci signifie que le rythme nycthéméral du métabolisme de base est lui aussi la somme des rythmes de tous les phénomènes physiologiques qui mettent

en jeu de l'énergie. Il ne représente donc pas un phénomène périodique simple, mais prend naissance à partir d'un grand nombre de processus périodiques élémentaires.

A l'heure actuelle, on connaît chez l'homme plus de 50 phénomènes biologiques présentant la périodicité circadienne (ASCHOFF, 1963). On peut se demander s'il ne faut pas situer l'origine de la périodicité nycthémérale au niveau de la structure cellulaire.

L'étude de ce problème exige que l'on définisse préalablement le rythme circadien, c'est-à-dire que l'on énumère les propriétés qui permettent d'identifier un phénomène périodique avec un rythme circadien.

D'une façon générale, un phénomène périodique simple est entièrement défini par quatre grandeurs ; ce sont la période, l'amplitude, la phase et la valeur moyenne. Parmi ces grandeurs, la période et la phase ont un intérêt théorique particulier en biologie. L'amplitude et la valeur moyenne sont trop variables d'un phénomène à l'autre pour qu'elles puissent être utilisées comme caractère général du rythme circadien.

La période d'un phénomène circadien est, comme l'indique l'étymologie du mot circadien, voisine de celle de la rotation du globe terrestre. La période présente les particularités suivantes : sa durée ne dépend pas de la température extérieure (MARX et KAYSER, 1949) : son "Q_{10}" est compris entre 0,9 et 1,2 (SWEENEY et HASTINGS, 1960). Dans des conditions d'éclairement constant, la période varie avec le logarithme de l'intensité lumineuse (ASCHOFF, 1960, et 1962). Le sens de la variation dépend de l'espèce animale. Les variations sont faibles par rapport à la durée de la période.

La phase d'un phénomène nycthéméral dépend de l'espèce animale. On distingue les animaux nocturnes (rat, hibou) et les animaux diurnes (oiseaux chanteurs) (SIMPSON et GALBRAITH, 1905). La position de phase est sous l'influence de facteurs extérieurs, en particulier de la lumière et de la température. Sous l'action de la lumière, le rythme nycthéméral peut subir des déphasages, allant jusqu'à l'inversion complète du rythme (BURCKARD, DONTCHEFF et KAYSER, 1933). L'inversion complète du rythme s'observe après 8 à 16 jours. Cette durée reste sensiblement constante chez des espèces différentes (HEMMINGSEN et KRARUP, 1937 ; GEISLER, 1961). Une perturbation unique, de courte durée, un éclairement brusque ou un choc thermique par exemple, sont suffisants pour provoquer un déphasage du rythme (DE COURSEY, 1961).

Le rythme nycthéméral est dit endogène (ASCHOFF, 1955, 1960) ; cela signifie que la périodicité continue même si les conditions ambiantes, norma-

lement variables, sont maintenues constantes (PITTENDRIGH, 1960).

Le rythme nycthéméral peut être piloté par un phénomène périodique extérieur à l'organisme (BRUCE, 1960). La synchronisation des deux phénomènes périodiques n'est possible que si le phénomène extérieur présente une période voisine de la période circadienne (KLEITMAN, 1959).

Des rythmes de divers phénomènes biologiques, présentant tous les caractères énumérés, ont pu être mis en évidence chez les unicellulaires.

POHL (1948) enregistre à intervalles réguliers de deux heures la réaction phototropique (') d'Euglena gracilis. Son dispositif expérimental, entièrement automatique, lui permet de prolonger la durée des expériences pendant plusieurs jours consécutifs.

La réaction phototropique varie au cours d'un nycthémère. Elle est maximum entre 12°° et 16°° heures et minimum la nuit. Ce rythme possède toutes les propriétés du rythme circadien (BRUCE et PITTENDRIGH, 1957, 1958). Ce rythme persiste inchangé pendant des semaines, même si toutes les conditions du milieu extérieur sont maintenues constantes. Il peut, dans certaines limites, être synchronisé par des variations de facteurs externes. Sa période est indépendante de la température ambiante (BRUCE et PITTENDRIGH, 1956). Sa phase est susceptible d'être décalée par un éclairement bref (BRUCE et PITTENDRIGH, 1958).

Chez un dinoflagelé Gonyaulax polyedra, HASTINGS et SWEENEY décrivent un rythme circadien pour trois phénomènes biologiques :

1. La luminescence (SWEENEY et HASTINGS, 1957),

2. La division cellulaire (SWEENEY et HASTINGS, 1958),

3. La photosynthèse (HASTINGS, ASTRACHAN et SWEENEY, 1961).

Dans une même cellule, les trois rythmes ne sont pas en phases, les maximums surviennent à des heures différentes de la journée. Les déphasages entre les rythmes restent inchangés même si les cellules sont placées dans des conditions constantes. En lumière continue de faible intensité, les rythmes persistent; par contre, si l'intensité lumineuse augmente, les rythmes disparaissent.

Si une culture de Gonyaulax polyedra, préalablement soumise à un éclairement continu de forte intensité ayant provoqué la disparition du rythme, est transférée à l'obscurité, le rythme nycthéméral réapparaît. La phase est liée

(') Nous traduisons "phototaktisch" par "phototropique" dans l'acception donnée à cette expression par VIAUD (1957).

à l'heure du passage à l'obscurité (SWEENEY et HASTINGS, 1957). La période des rythmes reste inchangée même si les cultures n'ont plus été exposées à une alternance circadienne de lumière ou de température (HASTINGS, 1959).

Les rythmes circadiens d'unicellulaires que nous citons comme exemple ont été soigneusement étudiés à l'aide de techniques d'enregistrement automatique. Les interventions et les manipulations peuvent ainsi être évitées ; elles ne risquent donc pas d'être des repères temporels. La périodicité nycthémérale n'étant pas mise en évidence par des traitements statistiques complexes, ces rythmes n'ont rien de commun avec des rythmes artificiels, comme celui du "métabolisme de la licorne" (COLE, 1957). Soulignons aussi que l'existence de certains de ces rythmes en particulier celui de la photo-synthèse a pu être mise en évidence chez une cellule isolée (SWEENEY, 1960).

De l'ensemble de ces observations, nous pouvons tirer deux conclusions :

1. La structure d'une cellule unique comprend tous les éléments nécessaires pour qu'un rythme présentant toutes les propriétés du rythme nycthéméral puisse se manifester ;

2. Dans une cellule unique, plusieurs processus biologiques peuvent présenter simultanément la périodicité nycthémérale sans être en phase.

Ces résultats posent de nouveaux problèmes. En particulier, comment peut-on concevoir la manifestation de plusieurs rythmes dans une seule cellule ? Ce fait permet de penser que l'horloge interne existe déjà au niveau de la cellule et que c'est elle qui piloterait les différents processus périodiques. Des recherches cytologiques actuellement en cours semblent indiquer que c'est dans le cytoplasme qu'il faut chercher l'origine de la périodicité (BÜNNING, 1963).

Ces résultats nous autorisent à parler d'une véritable "organisation temporelle" (PITTENDRIGH, 1961) de la matière vivante à l'échelle cellulaire.

La manifestation du rythme circadien au niveau de la cellule ne fait plus aucun doute. Reste à savoir si les cellules composant les tissus d'un organisme complexe ont conservé cette propriété.

La démonstration idéale de la persistance du rythme nycthéméral au niveau des tissus serait donnée, si l'on pouvait mettre en évidence un processus circadien dans des tissus cultivés in vitro ou dans des organes maintenus en survie. Parmi les méthodes classiques de culture de tissu, seule la méthode du tube tournant se prête à une telle étude. Cependant, les difficultés techniques restent grandes, étant donné les faibles quantités de tissu disponibles et la nécessité de

renouveler périodiquement le milieu nutritif.

HUPE et GROPP (1957) ont pu mettre en évidence un rythme de la division cellulaire chez des fibroblastes de souris cultivés en tube tournant pendant 14 jours. Ce rythme présente un maximum vers 8°° heures. Il est indépendant du renouvellement du milieu nutritif. Par contre chez les fibroblastes de coeur d'embryon de poulet et chez le myocarde de souris nouveau-née, aucun rythme n'a pu être décelé in vivo.

Une expérience beaucoup plus probante est rapportée par BÜNNING (1958). Un fragment d'intestin de hamster doré, conservé in vitro, présente un rythme circadien des mouvements péristaltiques.

D'autres phénomènes nycthéméraux observés in vivo au niveau cellulaire ont été décrits. Signalons les observations de NIEBROJ (1958) chez la souris sur les variations nycthémérales du volume des noyaux cellulaires, situés dans le système de neurosécrétion de l'hypothalamus. KLUG (1958, 1959) rapporte des faits analogues chez des noyaux cellulaires des corpora allata de Carabus nemoralis.

Les données, disponibles à l'heure actuelle, sont nettement favorables à la persistance des manifestations nycthémérales au niveau des tissus. La présence du système nerveux ne serait donc pas indispensable. Toutefois, les données actuelles ne permettent pas encore de se prononcer d'une façon définitive.

Si la périodicité (') nycthémérale est déjà inscrite dans la structure d'une cellule, cela implique que la périodicité nycthémérale est transmise génétiquement.

Le problème de la transmission héréditaire de la périodicité nycthémérale a fait l'objet de recherches systématiques poursuivies pendant de nombreuses générations animales.

BÜNNING (1935) montre que la périodicité circadienne de l'éclosion de larves est conservée chez des drosophiles issues de la quinzième génération, toutes les générations étant élevées sous un éclairage continu de faible intensité lumineuse.

ASCHOFF (1955) analyse le rythme de l'activité motrice de la souris blanche et de la souris issues d'un croisement de souris blanches et de souris sauvages. Tous les animaux vivent dans les mêmes conditions ambiantes, qui sont maintenues constantes - obscurité ou lumière continue - pendant des générations. Au bout de la deuxième et de la troisième génération, les souris d'une même portée présentent des rythmes de période sensiblement égale, alors que la période des

(') périodicité : aptitude qu'ont certains phénomènes physiologiques ou pathologiques à se reproduire à des périodes déterminées après des intervalles plus ou moins longs (Littré).

rythmes d'activité d'animaux de différentes souches est différente. La durée de toutes les périodes est systématiquement différente de 24 heures : on peut donc exclure une synchronisation des rythmes d'activité par des facteurs extérieurs. Ces expériences montrent que la périodicité est liée à la constitution génétique de l'animal et qu'elle ne dépend pas directement des conditions extérieures.

BROWMAN (1952) signale que des rats issus de la vingt-cinquième génération d'animaux, vivant à la lumière continue, présentent toujours la périodicité circadienne.

HOFFMAN (1959) soumet un lot d'oeufs de lézard au cours de l'incubation à un rythme de 9 heures de lumière et de température élevée alternant avec 9 heures d'obscurité et de température basse ; un autre lot d'oeufs est soumis au même traitement, mais avec des alternances de 18 heures. Après l'éclosion, les lézards ont tous une périodicité circadienne légèrement différente de 24 heures. Les traitements n'ont pas modifié la périodicité nycthémérale. On peut en conclure que celle-ci est fixée génétiquement.

Il y a donc, à l'heure actuelle, des résultats expérimentaux qui plaident nettement en faveur d'une transmission génétique de la périodicité circadienne.

Il reste un autre problème : celui de l'apparition de la première manifestation du rythme nycthéméral. Ce problème comporte lui-même deux aspects :

1. A quel stade de l'ontogenèse se manifeste la première fois le rythme nycthéméral ?

2. La première manifestation du rythme nycthéméral est-elle spontanée et indépendante des conditions ambiantes ?

Le moment de l'apparition du rythme nycthéméral pendant le développement embryonnaire et la façon dont il se manifeste ont surtout été étudié chez des espèces ovipares. Le développement embryonnaire hors de l'organisme maternel offre chez ces espèces la possibilité de soustraire l'embryon en voie de croissance aux variations périodiques du monde extérieur.

Trois phénomènes physiologiques ont été étudiés chez l'embryon de poulet :

1. L'activité motrice (HIEBEL et KAYSER, 1949 ; ASCHOFF et MEYER-LOHMANN, 1954),

2. La consommation d'oxygène (BARNWELL, 1960 ; HEUSNER et ZAHND, 1963),

3. Le glycogène du foie (PETREN et SOLLBERGER, 1953).

Les résultats obtenus par les différents auteurs sont contradictoires. HIEBEL et KAYSER (1949) n'ont pas pu mettre en évidence un rythme d'activité chez l'embryon de poulet en fin de développement, ni chez le poussin fraîchement éclos. Par contre, ASCHOFF et MEYER-LOHMANN (1954) ont signalé la manifestation d'un rythme nycthéméral de l'activité motrice dès l'éclosion du poussin, les oeufs étant incubés dans des conditions constantes. La période du rythme, de l'ordre de 25 heures, exclut toute possibilité d'entraînement par des facteurs exogènes. Des observations tout à fait comparables à celles de ASCHOFF et MEYER-LOHMANN (1954) ont été faites chez le lézard par HOFFMANN (1955).

Selon BARNWELL (1960), le rythme circadien de la consommation d'oxygène est déjà établi au cinquième jour de l'incubation. En effet, entre le cinquième et le huitième jour d'incubation - seule période étudiée par cet auteur - la consommation d'oxygène de l'embryon de poulet présente chaque jour un maximum vers le soir (19°° heures).

Comme l'heure du maximum de la consommation d'oxygène coïncide avec une heure pendant laquelle la pression atmosphérique subit des variations, BARNWELL conclut que le rythme circadien de la consommation d'oxygène et la pression atmosphérique sont sous la dépendance d'un même facteur cosmique. Aussi pour BROWN (1960) et son collaborateur BARNWELL (1960), ces expériences démontrent-elles l'origine exogène du rythme nycthéméral du métabolisme.

Avant d'accepter le bien fondé d'une telle conception, nous avons soumis le travail de BARNWELL à une étude critique. On peut faire les remarques suivantes :

1. La technique de mesure de la consommation d'oxygène utilisée par BARNWELL est gazométrique, donc sensible aux variations de pression et de température. L'auteur élimine l'influence de la pression atmosphérique en plaçant le dispositif de mesure dans une cage étanche, elle-même placée dans un thermostat. De cette façon, les effets des fluctuations du thermostat sont enregistrés. Or ces fluctuations du thermostat peuvent présenter un rythme nycthéméral. L'auteur ne donne aucun tracé des variations de volume d'un appareil témoin sans animal.

2. L'amplitude du rythme de la consommation d'oxygène de l'embryon de poulet est largement inférieure à la précision de la technique. En effet, bien que l'auteur ne nous renseigne pas sur la précision de sa méthode, nous avons pu l'estimer indirectement : d'une part, nous connaissons la course totale de la plume inscriptrice ; cette course est de 45 mm (BROWN, 1954) et présente une erreur de linéarité de 10 pour 100 (BROWN, 1957) ; d'autre part, nous savons que la fin de l'expérience est dictée par la capacité du réservoir d'oxygène (BARNWELL, 1960). Cette capacité est de 60 ml. Comme par ailleurs la durée des expériences est de quatre jours, nous pouvons calculer à l'aide des moyennes diurnes de la consommation d'oxygène le volume total d'oxygène mesuré : du troisième jour au septième jour, ce volume est de 52 ml. Donc à un déplacement de 45 mm de la plume inscriptrice correspond un volume de 52 ml d'oxygène. Sur l'enregistrement original, un déplacement de 1 mm de la plume correspond donc à un volume de 1,15 ml, soit 1.150 µl (1). Or, l'amplitude du rythme nycthéméral de la consommation d'oxygène de l'embryon de poulet est de 50 µl le cinquième jour d'incubation, de 140 µl le huitième jour, ce qui correspond à un déplacement de la plume de 0,041 mm, respectivement 0,12 mm.

3. L'estimation de la précision donne le plus petit volume mesurable. En réalité, il faut tenir compte de l'erreur instrumentale qui comporte entre autre les fluctuations de volume aléatoires, provoquées par les fluctuations thermiques du thermostat. Une autre cause d'erreur réside dans les frottements de la plume inscriptrice et de tout le système mécanique qui permet l'inscription du volume d'oxygène.

4. Toutes les variations journalières de la consommation d'oxygène de l'embryon de poulet ont été mises en évidence par des traitements statistiques faisant intervenir des moyennes mobiles, calculées à partir d'un grand nombre de données expérimentales. Or, on sait qu'en partant d'une série de valeurs, tirées des tables des nombres au hasard, on peut faire apparaître une périodicité de 24 heures par des traitements statistiques mettant en jeu des moyennes mobiles (COLE, 1957).

5. La constance des formes des rythmes métaboliques et leurs faibles amplitudes (± 2 pour 100), quel que soit le matériel biologique étudié - pomme de terre ou salamandre (BROWN, 1959) - nous incitent à penser que nous sommes en présence d'une variation systématique d'origine instrumentale, variation qui, elle, peut être liée à un facteur exogène.

Nous avons repris l'étude de la consommation d'oxygène de l'embryon de poulet à l'aide d'une nouvelle technique qui est 230 fois plus sensible

---

(1) Notons que dans un travail paru en 1961 (WEBB et BROWN, 1961), les auteurs indiquent que 1 mm correspond à 700 µl.

que celle utilisée par BARNWELL (HEUSNER et ZAHND, 1963). Cette technique coulométrique, spécialement adaptée aux expériences de très longue durée, nous permet d'enregistrer, de trois minutes en trois minutes, la consommation d'oxygène d'un seul oeuf. Les expériences peuvent être poursuivies pendant les quinze premiers jours d'incubation sans nécessiter aucune intervention. Notons aussi que notre technique de mesure est différentielle et non cumulative comme celle utilisée par BARNWELL.

Dans nos conditions expérimentales, aucun embryon de poulet n'a présenté un rythme nycthéméral de la consommation d'oxygène jusqu'au 18e jour, fin de nos enregistrements. Même si l'embryon de poulet a été préalablement soumis à des fluctuations thermiques journalières, nous n'avons pas pu mettre en évidence de rythme circadien de son métabolisme.

PETREN et SOLLBERGER (1953) ont étudié la naissance du rythme circadien du glycogène du foie de l'embryon de poulet. Du 14e jour d'incubation jusqu'à l'éclosion du poussin, le glycogène du foie présente un rythme dont la fréquence est de trois cycles par 24 heures. Après l'éclosion du poussin, ce rythme évolue vers un rythme de 24 heures. Pour ces auteurs, il n'y a pas de rythme nycthéméral proprement dit chez l'embryon de poulet.
Ils considèrent les fluctuations qu'ils observent avant l'éclosion comme des rythmes précurseurs (SOLLBERGER, 1960).

Nos résultats sont en accord avec ceux de HIEBEL et KAYSER (1949) et de PETREN et SOLLBERGER (1953). La contradiction avec les données de ASCHOFF et MEYER-LOHMANN n'est peut-être qu'apparente. En effet, on peut très bien concevoir que le rythme circadien n'apparaît qu'après l'éclosion du poussin. On peut même se demander dans quelle mesure l'éclosion ne constitue pas elle-même le choc nécessaire au déclenchement du rythme nycthéméral. Nous reviendrons sur ce problème dans un prochain travail.

Le problème de l'apparition du rythme nycthéméral est beaucoup plus complexe chez les mammifères.

Les premières manifestations du rythme nycthéméral ont surtout été étudiées chez l'homme (GESELL, 1953 ; KLEITMAN, 1953).

Chez le foetus humain, il n'y a que très peu de données expérimentales. HELLBRUGGE (1960) a enregistré la fréquence cardiaque d'un foetus en même temps que celle de la mère. Il n'y a pas de rythme circadien chez le foetus alors que ce rythme est très accusé chez la mère.

Chez le nouveau-né, HELLBRUGE (1960) a systématiquement suivi le développement du rythme nycthéméral des variables physiologiques suivantes : la fréquence cardiaque, la température centrale, la résistance électrique de la peau, la répartition des périodes de sommeil et de veille, le volume urinaire,

l'excrétion du sodium et du potassium. Voici les principales conclusions :

1. Les rythmes circadiens des différentes fonctions se développent indépendamment les uns des autres.

2. Les différents rythmes apparaissent à différentes époques après la naissance. Voici à titre d'exemple, quelques données numériques.

TABLEAU XXIII

Rythme circadien	Epoque d'apparition en semaines après la naissance.
Résistance électrique de la peau	1ère semaine
Volume urinaire (fonction glomérulaire)	4ème semaine
Fréquence cardiaque	6ème semaine
Excrétion du sodium (fonction tubulaire)	8ème semaine
Excrétion du potassium (fonction tubulaire)	
Température centrale	9ème semaine
Répartition des périodes de veille et de sommeil	18ème semaine.

3. Dès la première manifestation du rythme nycthéméral, son amplitude va en augmentant.

4. Toutes les variables physiologiques étudiées diminuent entre 17°° et 19°° heures.

5. La périodicité nycthémérale se développe beaucoup plus tard chez des enfants prématurés que chez des enfants nés à terme. Ceci indiquerait que l'influence de facteurs exogènes est moins importante que les processus de maturation.

6. Le rythme circadien monophasique semble provenir de rythmes polyphasiques.

En ce qui concerne l'établissement du rythme nycthéméral de la sécrétion urinaire, ces données confirment les observations de BEYER et KAYSER (1949).

Faut-il nécessairement interpréter ces observations comme traduisant l'acquisition lente de la périodicité nycthémérale par l'organisme, c'est-à-dire comme un véritable conditionnement (KAYSER, 1952) ?

Cette hypothèse ne permettrait pas de rendre compte de l'impossibilité d'induire des rythmes artificiels de périodes très différentes, car il serait difficile d'admettre que l'organisme ne puisse "apprendre" qu'un rythme de période définie.

On peut expliquer l'apparition lente et progressive du rythme circadien de différentes fonctions physiologiques de la façon suivante. Si la périodicité nycthémérale est une propriété cellulaire, il faut, pour mettre en évidence le rythme nycthéméral d'une fonction, que l'activité de toutes les cellules impliquées dans cette fonction soit synchrone. En effet, si les différentes cellules présentent un rythme nycthéméral de l'activité physiologique dont les phases sont distribuées au hasard, l'ensemble des cellules ne présente apparemment pas de rythme. On peut supposer que cette situation se produit au moment de la naissance.

Peu à peu, par un phénomène de recrutement, de plus en plus de cellules se mettent en phase, ce qui expliquerait l'augmentation progressive de l'amplitude des rythmes dès leur apparition. Une activité périodique d'un nombre croissant de cellules entraîne nécessairement la naissance du rythme circadien d'autres fonctions physiologiques. C'est ainsi que le rythme circadien du métabolisme de base va de pair avec le rythme de la température centrale, de la fréquence cardiaque et celui des fonctions d'excrétion. De cette façon, on peut aussi rendre compte de l'acquisition tardive de l'alternance circadienne des périodes de veille et de sommeil : cette alternance ne peut être réalisée que si beaucoup de fonctions physiologiques sont en phase.

L'élimination de la température centrale et de la thyroïde en tant que facteur déterminatif de la variation nycthémérale du métabolisme de base et la confrontation de l'amplitude de cette variation avec le métabolisme d'organes nous conduit à formuler l'hypothèse suivante : la variation nycthémérale du métabolisme de base traduit essentiellement une périodicité de l'activité métabolique de l'ensemble des tissus composant un organisme.

L'évolution périodique de la consommation d'oxygène de base suppose que l'activité métabolique des divers organes soit en phase sous l'influence de facteurs qui synchronisent cette activité. C'est ce rôle que nous pouvons attribuer au système nerveux et au système endocrinien.

L'intervention du système nerveux dans le déroulement de la variation nycthémérale du métabolisme de base est manifeste. En particulier, nos expériences chez le rat non entraîné aux conditions expérimentales, montrent que le rythme nycthéméral peut être bloqué sous l'influence de facteurs émotifs.

Que le rythme nycthéméral du métabolisme de base soit toujours bloqué au niveau supérieur nocturne est une sérieuse indication que le rat inquiet maintient son état de vigilance : le système musculaire ne se relâche pas. La contribution importante du système musculaire au métabolisme de base permet de comprendre que ce système peut à lui seul masquer la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène des autres organes.

La plus grande labilité du rythme circadien du métabolisme de base après la suppression de la thyroïde permet de penser que cette glande endocrine joue un rôle de synchronisation. Il reste à répondre à une dernière question : que représente le métabolisme de base ?

Pour SCHAEFFER (SCHAEFFER, 1933 ; SCHAEFFER et LE BRETON, 1938), le métabolisme de base comprend :

1. Une dépense d'énergie nécessaire à l'entretien de toutes les cellules de l'organisme,

2. Une dépense provenant du "Service physiologique",

3. Une dépense pour maintenir la température centrale.

Les expériences de sommation de la respiration tissulaire montrent que la distinction entre l'énergie nécessaire à l'entretien de la vie d'une cellule et la dépense due "au service physiologique" est purement théorique.
Les tissus assurant le "service physiologique" sont aussi ceux qui ont la consommation d'oxygène la plus élevée dans les conditions où ils n'ont plus à assurer ce service.

Nos expériences nous conduisent à admettre qu'il n'y a pas de dépense d'énergie proprement dite pour maintenir la température centrale.

Il est aussi difficile de définir le métabolisme de base comme étant la "dépense d'énergie inéluctable" (TERROINE et ZUNTZ, 1925), car ce minimum inéluctable varie lui-même avec l'heure de la journée.

Avec la définition que donne KAYSER (1929) du métabolisme de base, nous sommes plus près de la réalité physiologique. Selon lui, le "métabolisme de base correspond bien au service physiologique de l'organisme entier recevant un minimum d'excitation de tous ordres provenant du milieu extérieur mais non à l'inéluctable production de chaleur des cellules du fait mêmes qu'elles vivent".

Le métabolisme de base est une dépense d'énergie mesurée dans des conditions précises, mais artificielles, permettant de réduire sa variabilité aux erreurs instrumentales.

Le métabolisme de base n'est donc pas une donnée physiologique immédiate. Il représente une dépense d'énergie reproductible, prévisible, caractéristique d'un homéotherme. C'est en somme la valeur la plus probable de la

dépense d'énergie d'un animal homéotherme placé dans des conditions parfaitement définies.

3.4. Signification physiologique de la zone de neutralité thermique.

La neutralité thermique est définie comme la zone de température ambiante dans laquelle un homéotherme ne lutte ni contre le refroidissement, ni contre l'échauffement (GIAJA, 1925).

Pour le rat, cette zone de température se situe autour de 30°C. Les limites précises varient avec l'adaptation des animaux et avec les conditions qui ont une action sur la conductibilité thermique du milieu dans lequel est placé le rat : ventilation de la cage à métabolisme, degré hygrométrique de l'air, etc... Les températures limites suivantes ont été signalées : 25° C à 30°C (GOTO, 1923), 32°C à 37°C (TERROINE et TRAUTMANN, 1927), 30°C (GIAJA et collaborateurs, 1928), 28°C à 33,5°C (MALES et MAGAZ, 1929), 25°C à 35°C (HOUSSAY et ARTUNDO, 1929), 28°C à 32°C (BENEDICT et MAC LEOD, 1929), 30°C à 34°C (HEMMINGSEN, 1934), 27°C à 29°C (HERRINGTON, 1939), 30°C à 33°C (SWIFT et FORBES, 1939 ; BLACK et SWIFT, 1943).

Dans des expériences préliminaires, au cours desquelles nous avons enregistré simultanément la consommation d'oxygène, l'activité motrice et la température centrale, nous avons fait les observations suivantes : en-dessous de 30°C (28°C), le métabolisme de repos est plus élevé qu'à 30°C, l'activité motrice du rat augmente, ce qui fait que les périodes de repos deviennent plus rares. Au-dessus de 32°C, la température centrale monte rapidement à 39°C. L'ensemble de nos recherches nous permet de situer la zone de la neutralité thermique entre 30°C et 32°C dans nos conditions expérimentales.

A la neutralité thermique, la thermogenèse passe par un minimum et la chaleur produite par l'animal compense exactement la chaleur perdue. Il s'en suit que la température centrale est maintenue à sa valeur normale sans l'intervention des mécanismes de la thermorégulation.

Du point de vue physique, l'écoulement de la chaleur produite par l'animal dépend essentiellement du gradient thermique, qui existe entre l'organisme et le milieu ambiant, et de la conductance thermique globale du rat. La conductance thermique reste constante en l'absence de réactions thermorégulatrices.

Ces considérations montrent que l'équilibre thermique constant ne peut être obtenu que pour une valeur précise de la thermogenèse. Or, dans nos

expériences, nous observons une variation de 30 pour 100 du métabolisme de base au cours de la journée. La question que nous nous posons alors est de savoir si la température de neutralité thermique reste la même le jour et la nuit.

Nos enregistrements de la température centrale du rat montrent que celle-ci s'élève quand le métabolisme de base augmente. Dans ces conditions, le gradient thermique augmente aussi et la chaleur produite en plus peut s'écouler sans que la conductance thermique globale du rat varie, c'est-à-dire sans que les mécanismes de la thermolyse interviennent.

D'une façon générale, la température centrale du rat placé à la neutralité thermique oscille entre 36,8 et 38,5°C. L'instabilité de la température centrale est d'autant plus marquée que son niveau moyen est bas, voisin de 36,8°C. L'instabilité dela température centrale étant due à l'influence de l'activité montre que les fluctuations thermiques sont d'origine endogène.

Nous pouvons interpréter les phénomènes observés de deux façons :

1. Le thermostat-rat n'a pas pour consigne de maintenir la température centrale à un niveau fixé d'une façon très précise, son rôle serait plutôt de maintenir la température centrale dans une zone définie.

2. La température centrale que nous enregistrons n'est pas la variable biologique réglée. Cette conception pourrait s'appuyer sur les résultats obtenus par BENZINGER, (1961, 1962) qui a montré que, chez l'homme, seule la température intracrânienne est réglée avec une grande précision.

Pour mieux délimiter les problèmes que posent les phénomènes observés et pour tracer le cadre de nouvelles expériences, nous avons recours à un modèle physique de thermorégulation. Ce modèle consiste en un système dans lequel la température est réglée à l'aide d'un thermostat : son fonctionnement doit présenter des analogies avec le fonctionnement du thermostat-rat.

Le thermostat qui règle la température d'un aquarium par exemple comporte deux détecteurs de température dont les valeurs consignes présentent un écart de température de 1°C à 2°C.

Le détecteur dont la valeur consigne ϑ_1° est plus faible, commande une résistance chauffante dès que la température de l'eau $\vartheta^\circ_{H_2O}$ est inférieure à la valeur consigne ϑ_1°. Le détecteur, dont la valeur consigne ϑ_2° est élevée, contrôle un système de réfrigération, qu'il met en marche dès que la température $\vartheta^\circ_{H_2O}$ est supérieure à ϑ_2°.

Pour rendre l'analogie avec la situation physiologique d'un homéotherme plus complète, nous ajoutons une résistance chauffante qui n'est pas sous le contrôle des détecteurs de température ; cette résistance en permanence sous tension imite la production de chaleur qui accompagne le métabolisme de base. Pour imiter l'influence de l'activité motrice, il faut encore introduire une résistance variable fonctionnant par intermittance.

Ce système, placé dans une ambiance dont la température est nettement plus basse que la valeur consigne inférieur ϑ_1° fonctionne comme un thermostat ne comportant qu'un détecteur de température : seul le chauffage est sollicité.

L'inverse se produit dans une ambiance dont la température est nettement plus élevée que la valeur consigne ϑ_2°.

Pour mettre en évidence la structure particulière du thermostat, il faut placer le système dans un milieu thermique dont la température permet à la chaleur produite d'une façon continue de s'écouler sans que le dispositif de réfrigération entre en jeu. Aussi longtemps que la température $\vartheta_{H_2O}^\circ$ est légèrement supérieure à ϑ_1°, mais inférieure à ϑ_2°, aucun mécanisme de régulation n'entre en action, même si la production de chaleur indépendante du thermostat varie.

Le fonctionnement de ce modèle illustre ce que nous observons chez le rat. En particulier, ce modèle permet de comprendre les courbes de température enregistrées chez le rat. Il rend aussi compte de la nature de la relation entre la production de chaleur et la température centrale.

Si un modèle physique d'un thermostat doit effectivement présenter certaines analogies de structure et de fonctionnement avec un thermostat-animal, il faut que l'on puisse assimiler les parties essentielles du modèle physique à des données histophysiologiques.

Sans entrer dans le détail du fonctionnement du thermostat-animal (HARDY, 1961, 1962) ; il importe toutefois de discuter un point fondamental. La validité du modèle proposé implique que la thermogenèse et la thermolyse soient sous le contrôle de deux systèmes de détection et de commande chez l'animal.

De fait, on connaît, à l'heure actuelle, un centre nerveux de la thermolyse, situé dans l'hypothalamus antérieur (RICHET, 1898; ARONSOHN et SACHS, 1885). Ce centre est doué de toutes les propriétés d'un détecteur de

température : il réagit à une stimulation thermique localisée en agissant sur la thermolyse (FOLKOV, STROENS et UVNÄS, 1949) et possède une valeur consigne précise (BENZINGER, 1961, 1962).

Le mécanisme de la commande de la thermogenèse est plus complexe. Il y a un centre nerveux dans l'hypothalamus postérieur qui contrôle la thermogenèse (ISENSCHMIDT et KREHL, 1912). Mais ce centre n'est pas un véritable détecteur de température. En effet, il est insensible à une stimulation thermique (FREEMAN et DAVIS, 1956 ; THAUER, 1962). Ce centre jouerait le rôle d'un relais situé entre le détecteur de température qui contrôle la thermogenèse et les tissus producteurs de chaleur (BENZINGER, 1962).

D'autres auteurs (CHATONNET, 1961 ; CABANAC, 1961) ont démontré l'existence dans l'hypothalamus moyen de structures qui réagissent à un refroidissement localisé par la mise en jeu des mécanismes de la thermorégulation chimique : tonus, frisson, agitation, et de ceux de la thermorégulation physique : vasoconstriction et piloérection. L'intensité de ces réactions varie avec la température cutanée.

Enfin, dans l'hypothalamus antérieur, HELLON et collaborateurs (1963) ont pu mettre en évidence deux types de neurones :

1. Ceux qui répondent à une augmentation localisée de la température par une augmentation de leur fréquence de décharge,

2. Ceux qui répondent à une diminution localisée de la température par une augmentation de leur fréquence de décharge.

Ces expériences plaident en faveur de la présence d'un récepteur du froid dans l'hypothalamus.

On ignore encore quelle est la température (température hypothalamique, température centrale, température cutanée, etc.) dont les variations sont à l'origine des réactions de la thermogenèse. Un fait est sûrement établi : une réaction de thermogenèse, même importante, peut être obtenue sans que la température centrale ou de l'encéphale diminue (HALLWACHS, 1960 ; HAMMEL, JACKSON et HARDY, 1961). Le problème de la localisation et de la nature des récepteurs du froid n'a pas encore trouvé de solution définitive (THAUER, 1960).

Si l'existence de deux systèmes de détection et de régulation de la température centrale est bien établie, on ne peut guère aller plus loin. En particulier, nous ne savons rien de la "valeur-consigne" du détecteur thermique qui commande la thermogenèse.

Cependant, la nature de la relation entre la production de chaleur et la température centrale d'une part, et d'autre part les courbes de température enregistrées chez le rat, rendent l'hypothèse de deux valeurs consignes très vraisemblable.

La relation expérimentale (NEWTON) entre la production de chaleur et la température centrale montre que pour une variation de température centrale donnée, la capacité de déperdition de chaleur augmente plus rapidement que l'augmentation de la production de chaleur sous l'effet de la température (VAN'T HOFF-ARRHENIUS). Dans ces conditions, un équilibre thermique plus stable peut être réalisé, sans l'intervention constante des mécanismes de la thermolyse.

La zone de neutralité thermique, traduit une structure particulière du thermostat-rat, qui n'a pas pour consigne de régler la température centrale à un niveau extrêmement précis, mais tend à la maintenir dans une zone de température étroite. A l'intérieur de cette zone, la température suit passivement les fluctuations de la production de chaleur ou de la température ambiante. Cette zone d'indifférence thermique explique que la variation nycthémérale du métabolisme de base puisse se faire sans interférer avec le fonctionnement du "thermostat-rat". Dans le cadre de cette hypothèse, il ne faut pas faire intervenir une variation nycthémérale de la consigne du "thermostat-animal" pour expliquer le rythme nycthéméral. Cette façon de voir montre aussi que la température de neutralité thermique du rat est la même le jour et la nuit.

Dans la zone de neutralité thermique, le rat retrouve un état physiologique très particulier qui le rapproche des poïkilothermes : sa température centrale n'est plus indépendante de celle du milieu extérieur. L'analogie de cet état physiologique particulier avec celui des poïkilothermes est encore renforcée par le fait que, dans ces conditions, le métabolisme du rat et des poïkilothermes obéit à une loi générale, la loi des surfaces.

Le thermostat-rat est-il conforme à un principe général de régulation de la température centrale, commun à tous les homéothermes ou ne constitue-t-il qu'une étape de l'évolution vers une régulation plus parfaite de la température centrale ? De nouvelles recherches de physiologie comparée sont nécessaires pour répondre à cette question.

3.5. La loi des surfaces et la respiration cellulaire.

Le métabolisme de base n'augmente pas linéairement avec le poids. Il obéit à une loi - dite loi des tailles - qui s'exprime par la relation :

$$(1) \qquad \dot{V}_{O_2} = a\ P^b$$

$\dot{V}_{O_2}$ = consommation d'oxygène

P = poids de l'animal

b = exposant du poids

a = facteur de proportionnalité.

L'exposant du poids b que nous avons déterminé ne diffère pas significativement de l'exposant théorique 2/3 proposé par LAMBERT et TEISSIER (1927). L'exposant du poids étant inférieur à 1, cela signifie que la consommation d'oxygène augmente moins que le poids.

Les expériences de sommation des respirations tissulaires, effectuées par FIELD et collaborateurs (1939), HUSTON et MARTIN (1954) et par MARTIN et FUHRMAN (1955), démontrent que la consommation d'oxygène in vitro de tissus ne diffère pas significativement de la consommation d'oxygène in vivo : la somme des respirations tissulaires est égale au métabolisme de base d'un animal. A la lumière de cette constatation, peut-on conclure que la respiration des tissus obéit, elle aussi, à la loi des surfaces ?

La variabilité de la consommation d'oxygène des tissus est trop grande par rapport aux variations de poids du rat adulte pour qu'il soit possible de déterminer expérimentalement chez cette espèce l'exposant du poids de la consommation d'oxygène d'un tissu. Pour augmenter la marge de variation du poids de l'animal, il faut procéder à une étude interspécifique de la respiration d'un tissu homologue.

MEYERHOF et [illegible]IMWICH (1924), WELS (1925), LE BRETON et KAYSER (1926) et enfin KREBS (1950) ont observé que la respiration in vitro des tissus diminue quand la taille de l'animal augmente. Cependant, la diminution de la respiration tissulaire est nettement plus faible que ne laisse prévoir la loi théorique établie en divisant les deux membres de la relation (1) par le poids P de l'animal :

$$(2) \qquad \dot{V}_{O_2} P^{-1} = a\ P^{b-1}$$

En 1941, KLEIBER a montré que la relation entre la consommation d'oxygène de coupes de foie provenant d'espèces de tailles différentes et le poids de l'animal permet de calculer un exposant du poids -0,25, soit 0,75 - 1 (b - 1). Pour cet auteur, la respiration du foie obéit à la loi générale.

Nous avons soumis les valeurs obtenues par KREBS (1950) sur différents

tissus à une analyse statistique. Les exposants de poids sont tous significativement inférieurs à la valeur théorique b - 1, quelle que soit la valeur que l'on adopte pour b (2/3, RÜBNER, 1883 ; LAMBERT et TEISSIER, 1927 ; 0,73, BRODY, 1945 ; 0,75, KLEIBER, 1932). Si nous calculons l'exposant du poids à partir de toutes les valeurs de la consommation d'oxygène du foie publiées par KLEIBER (1941), nous trouvons un exposant du poids qui ne diffère pas significativement de celui calculé à partir des valeurs de la consommation d'oxygène du foie publiées par KREBS (1950).

On peut donc se demander si la relation (2) qui est valable pour la consommation d'oxygène de l'animal entier, exprimée par unité de poids, est encore applicable à un tissu donné.

En effet, l'on sait que le poids d'un organe varie en fonction du poids total de l'animal, selon la relation allométrique :

$$(3) \qquad p = c \cdot P^{\gamma}$$

(BRODY, 1945 ; BERTALANFFY, 1952)

p = poids d'un organe
c = coefficient de proportionnalité
γ = constante allométrique.

Cela signifie que la composition pondérale d'un organisme varie avec son poids total. Notons aussi que cette relation générale est valable à l'intérieur d'une espèce et entre les espèces.

Pour illustrer cette notion, nous avons construit les diagrammes de la composition pondérale à l'aide de valeurs publiées par MARTIN et FUHRMAN (1955). La figure 52 montre les diagrammes d'une souris, d'un rat, d'un chien et d'un éléphant.

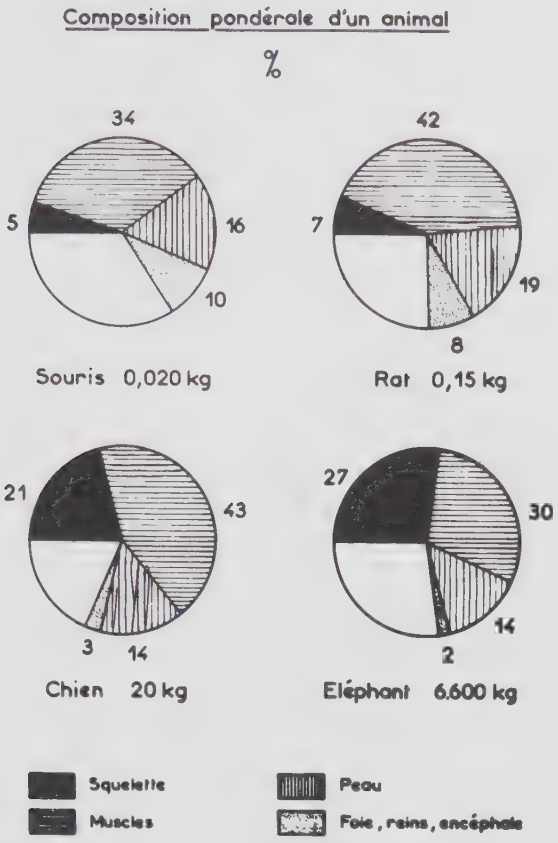


Figure 52.

L'examen des diagrammes montre que le poids relatif des tissus à forte respiration, telsque le foie, le rein et l'encéphale, diminue si la taille de l'animal augmente. L'ensemble de ces tissus représente 10 pour 100 du poids de la souris et seulement 2 pour 100 du poids de l'éléphant. Au contraire, le poids relatif des tissus de soutien, dont la consommation d'oxygène est faible, augmente considérablement avec le poids total : 5 pour 100 chez la souris, le poids du squelette représente 27 pour 100 du poids total d'un éléphant.

Pour préciser l'augmentation relative du poids du squelette en fonction de la taille de l'animal, nous avons réuni les poids de squelettes de différentes espèces. Les données numériques ainsi que les sources bibliographiques sont consignées dans le tableau XXIII.

A l'aide des valeurs du tableau XXIII, nous avons calculé la droite

de régression entre le logarithme du poids total et le logarithme du poids du squelette (Fig. 53).

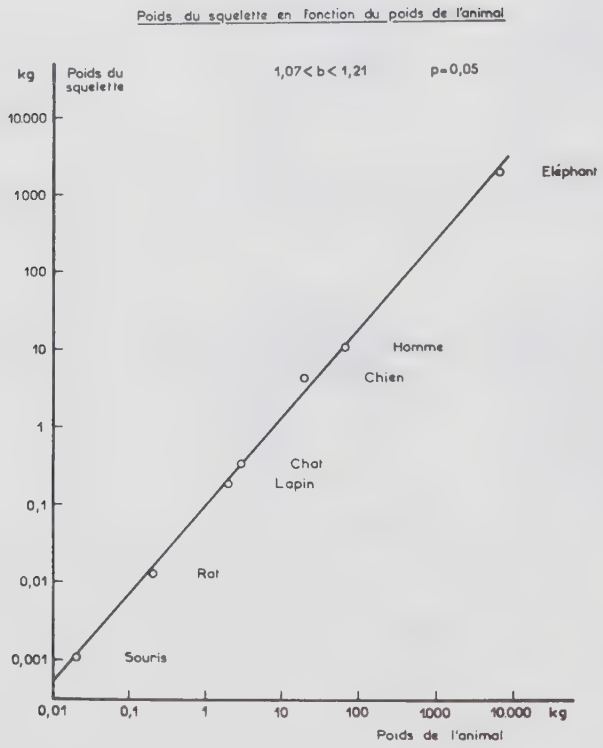


Figure 53.

L'exposant du poids est de 1,14, ce qui montre que le poids relatif du squelette augmente plus que le poids total.

Pour établir la relation entre la consommation d'oxygène d'un organe - exprimée par unité de poids de l'organe - et le poids total d'un animal, il faut tenir compte de l'interaction entre le poids de cet organe et le poids de l'animal.

Il existe une autre relation dont il faut tenir compte, celle qui existe entre la consommation d'oxygène d'un organe et la consommation d'oxygène de l'animal.

Par analogie avec la relation (3), nous posons :

$$\dot{v}_{O_2} = k \, \dot{V}_{O_2}^{\omega}$$

TABLEAU XXIII.

	Souris	Rat	Lapin	Chat	Chien	Homme	Eléphant
Poids de l'animal (en g)	20	205	2021	2931	20.000	67.310	6.600.000
Poids du squelette	1,066	12,9	181	342	4.120	12.161	1.782.000
Poids du squelette en pour-cent du poids total	5,33	6,3	9	11,7	20,6	18	27
Références	MARTIN et coll. (1955)	FIELD et coll. (1939) HUSTON et coll. (1954)	PFEIFFER (1887)	VOIT (1866) SEDLMAIR (1899)	MARTIN et coll. (1955) VOIT (1905)	KOPSCH (1914)	CRILE et QUIRING (1941) cité par MARTIN et coll. (1955)

$\dot{v}_{O_2}$ = consommation d'oxygène d'un organe

$\dot{V}_{O_2}$ = consommation d'oxygène de l'animal

ω = exposant de la consommation d'oxygène totale

k = facteur de proportionnalité.

Considérons maintenant ces différentes relations :

(1) $\dot{V}_{O_2} = a\, P^b$ (BRODY, 1945 ; KLEIBER, 1952)

(3) $p = c\, P^{\gamma}$ (BRODY, 1945 ; BERTALANFFY et PIROZYNSKI)

(4) $\dot{v}_{O_2} = k\, \dot{V}_{O_2}^{\omega}$

compte tenu des relations (3) et (4), on peut exprimer la consommation d'oxygène d'un organe en fonction du poids de l'animal :

(5) $\dot{v}_{O_2} = a^{\omega} \cdot k \cdot P^{b\omega}$

Si l'on exprime la consommation d'oxygène d'un organe par unité de poids, la relation (5) devient :

(6) $\dot{v}_{O_2} \cdot p^{-1} = \frac{a^{\omega} \cdot k}{c} \cdot P^{b\omega - \gamma}$

En posant

$$\alpha = \frac{a^{\omega} \cdot k}{c} \quad \text{et} \quad \beta = b\omega - \gamma$$

on voit que la relation (6) est de la forme

$$\dot{v}_{O_2} \cdot p^{-1} = \alpha \cdot P^{\beta}$$

Il ressort de cette étude théorique que l'exposant du poids β est une donnée complexe qui peut varier d'un organe à l'autre. Cet exposant β n'est égal à b -1 que si $\gamma = 1$ et $\omega = 1$.

Pour soumettre l'expression $\beta = b\omega - \gamma$ à une analyse critique s'appuyant sur des données expérimentales, nous calculons β à partir des valeurs de b, ω et γ.

Nous posons successivement l'exposant du poids b égal à 0,73 et 0,75.

Pour $\mathcal{Y}$, nous utilisons les valeurs rapportées par BRODY (1945).

Enfin, nous calculons l'exposant ω pour le foie, le rein, l'encéphale et les poumons à l'aide des données numétiques de MARTIN et FUHRMAN (1955). Il s'agit des valeurs obtenues chez la souris, le rat et le chien. Chez le cheval; nous estimons la consommation d'oxygène de ces quatre organes à partir des données pondérales rapportées par BRODY (1945) et la consommation d'oxygène du foie déterminée par KREBS. Pour ramener la consommation d'oxygène exprimée par milligrammes de poids sec au poid frais, nous utilisons les facteurs proposés par FIELD, BELDING et MARTIN (1939).

La figure 54 représente les droites de régression entre le logarithme de la consommation d'oxygène de l'animal et la consommation d'oxygène du foie, du rein, de l'encéphale et du poumon.

La pente des droites de régression représente l'exposant ω. Pour le foie, le rein et l'encéphale, ω est égal à 1. Ce résultat est remarquable, car il montre que la consommation d'oxygène de ces organes est une fraction constante de la consommation d'oxygène totale. Dans le cas du poumon, ω est égal à 1,25 ; la contribution relative du poumon au métabolisme général augmente avec la taille de l'animal.

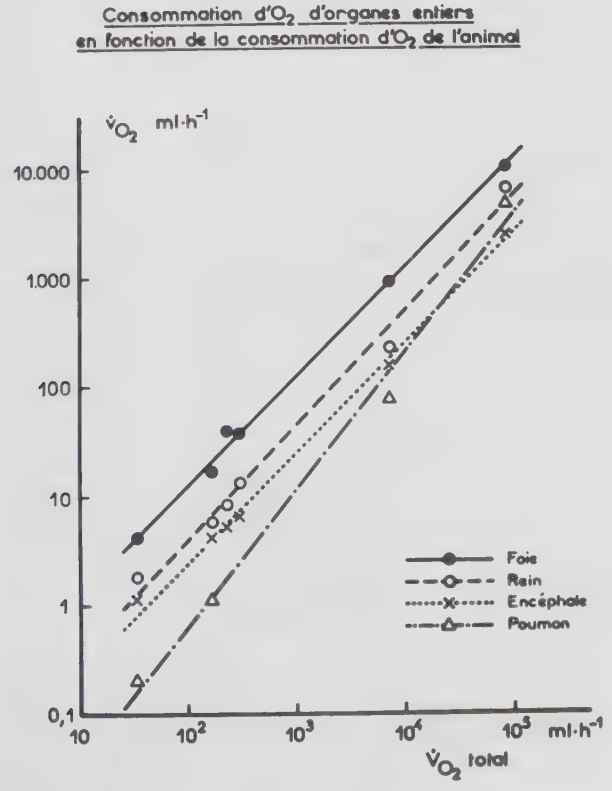


Figure 54.

Le tableau XXIV contient tous les éléments du calcul de β et les valeurs réellement observées de β.

La comparaison des valeurs observées (KREBS) et des valeurs calculées de β révèle un excellent accord en ce qui concerne le foie, le rein et les poumons. Il existe un léger désaccord dans le cas de l'encéphale. Notons à ce propos que la consommation d'oxygène du cortex seul a été déterminée par KREBS. On sait que l'épaisseur de la matière grise varie énormément avec la taille de l'animal. On peut donc supposer que la teneur en substance grise des coupes de tissu n'a pas été homogène d'un animal à l'autre. L'exposant γ correspond au poids de tout l'encéphale.

La figure 55 montre les droites de régression calculées à partir des données numériques de KREBS et les droites théoriques que nous avons calculées à partir de valeurs numériques des auteurs déjà cités.

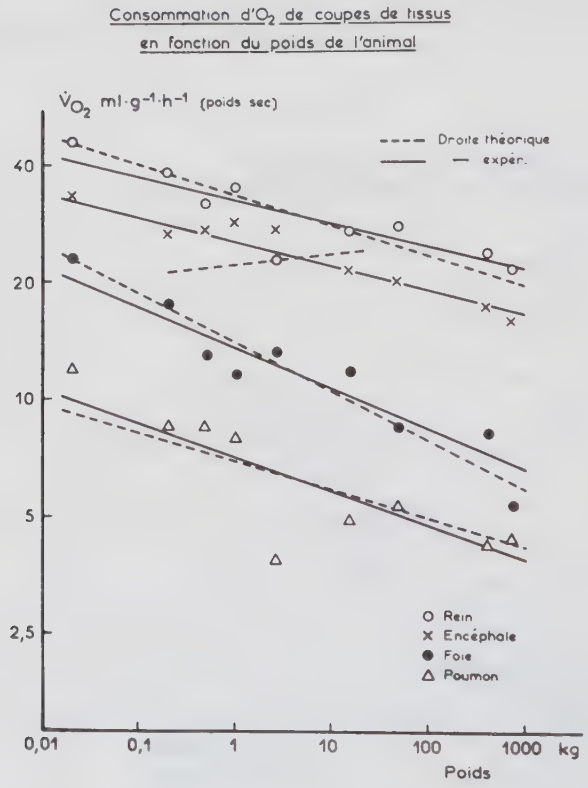


Figure 55.

TABLEAU XXIV.

	Foie	Rein	Encéphale	Poumons	Auteurs
	0,87	0,85	0,70	0,99	BRODY (1945)
ω (')	1,00	1,04	1,00	1,25	FIELD et coll. (1939) HUSTON et coll. (1954) MARTIN et coll. (1955) BRODY (1945) KREBS (1950)
$\beta = b\omega - \gamma$ b = 0,73 b = 0,75	- 0,14 ou - 0,12	-0,09 ou - 0,07	+0,03 ou +0,05	- 0,08 ou - 0,05	
observé $\pm \sigma\beta$ (")	- 0,12 $\pm$ 0,014	-0,065 $\pm$0,013	-0,07 $\pm$ 0,007	- 0,099 $\pm$0,014	KREBS (1950)

(') ω déterminé à partir des valeurs des auteurs cités

(") écart-type.

Il reste le problème de l'expérience de KLEIBER (1941) qui a démontré que l'exposant du poids est égal à b - 1, soit - 0,25. Pour mieux situer ces données numériques, nous avons construit le graphique donnant la relation entre le poids de l'animal et la consommation d'oxygène de coupes de foie à l'aide des valeurs de KLEIBER et de KREBS. La figure 56 reproduit les droites de régression que nous avons estimées.

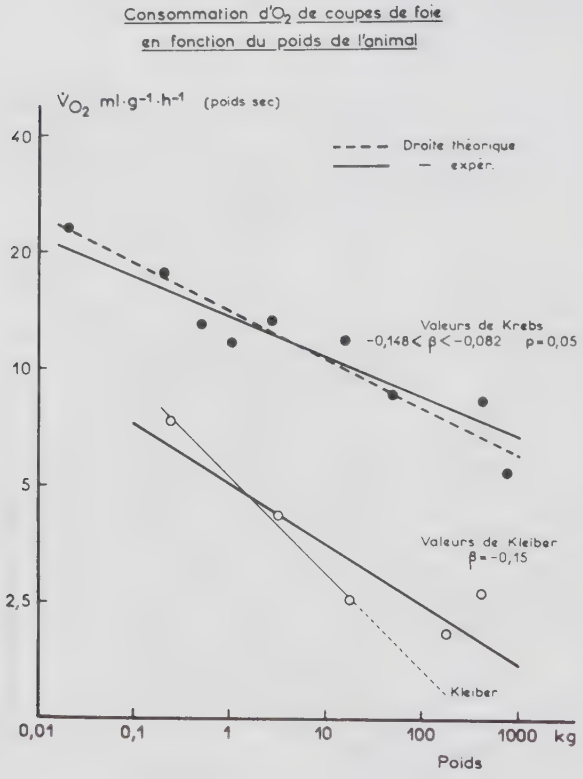


Figure 56.

La pente de la droite calculée à l'aide des valeurs de KLEIBER ne diffère pas significativement de la pente de la droite des valeurs de KREBS. Nous avons reconstruit en trait fin la droite établie par KLEIBER dont la pente est effectivement de -0,25. KLEIBER avait éliminé de son calcul la valeur obtenue chez le cheval et la vache. Même si ces animaux n'ont pas été rigoureusement dans les conditions du métabolisme de base au moment du prélèvement des tissus, cela ne justifie pas l'élimination de ces mesures, étant donné l'ampleur de la variation de poids (de 20 g jusqu'à 500 kg environ).

Les considérations théoriques précédentes montrent que l'exposant du poids β de la relation qui lie la consommation d'oxygène d'un tissu au poids de l'animal, n'est pas un paramètre simple, constant, pour tous les tissus.

La valeur numérique de β est une fonction de la constante allométrique γ d'un tissu et de l'exposant ω. Les paramètres γ et ω varient avec la nature du tissu, ce qui explique que la valeur de β diffère selon les tissus.

En général, β est différent de la valeur généralement admise b - 1. Mais pour certains tissus, l'exposant β peut prendre la valeur b - 1. C'est notamment le cas pour le diaphragme (MEYERHOF et HIMWICH, 1924 ; BERTALANFFY, 1953) et la peau (FUHRMAN et FUHRMAN, 1957). Pour ces tissus, il faut donc admettre que $\gamma = 1$ et que $\omega = 1$.

L'accord excellent entre la valeur de l'exposant, calculée à l'aide de la relation proposée et les données expérimentales de KLEIBER (1941) et de KREBS (1950) confirme la validité du raisonnement.

Ce ne sont donc ni les conditions expérimentales (composition chimique du milieu), ni l'influence d'autres facteurs de la consommation d'oxygène qui expliquent que les valeurs observées de β soient généralement inférieures à la valeur b - 1 admise (LOCKER, 1959, 1961 ; LOCKER et LOCKER, 1961 ; LEHMANN, 1956).

La relation proposée explique aussi que les valeurs de l'exposant du poids β d'un même tissu puissent être différentes selon qu'elle a été déterminée à l'intérieur d'une espèce ou à l'aide de valeurs provenant d'espèces différentes. Ainsi, par exemple chez le rat, l'expression $b\omega - \gamma$ devient positive pour l'encéphale (0,66 - 0,17 = + 0,49), ce qui signifie que la consommation d'oxygène de ce tissu, exprimée par unité de poids, augmente avec la taille du rat. Ce fait est confirmé par les chiffres de BERTALANFFY et PIROZYBSKI (1951), mais la variation de poids du rat adulte est trop réduite pour qu'il soit possible de déterminer d'une façon précise la valeur de β .

Cette interprétation de l'exposant β permet de concilier les observations de BERTALANFFY (BERTALANFFY et PIROZYNSKI, 1951) et les critiques de SCHMIDT-NIELSEN (1951).

La réduction de l'intensité du métabolisme énergétique d'un animal, quand la taille augmente, est une observation générale qui a été faite dans tout le règne animal (ZEUTHEN, 1953, 1955). La consommation d'oxygène de l'animal entier obéit d'une façon approchée à la loi des surfaces, quel que soit l'embranchement auquel il appartient. La diversité des structures anatomiques des animaux

contraste avec l'uniformité des valeurs observées de l'exposant du poids : 0,73 chez les mammifères (BRODY, 1945), 0,64 chez les oiseaux (BRODY, 1945), 0,73 chez les reptiles et les batraciens (KAYSER, 1945), 0,70 et 0,80 chez les poissons (FRY, 1947 ; JOB, 1955 ; BROWN, 1957 ; HEUSNER et coll., 1963, STUSSI et coll. 1963), de 0,66 à 0,83 chez les crustacés (BERTALANFFY, 1953; WEYMOUTH et coll., 1944), 0,7 chez les unicellulaires (amibes, flagellés, ciliés) et les bactéries (ZEUTHEN, 1955).

La réduction des échanges de l'organisme entier se répercute au niveau de la respiration tissulaire qui n'obéit plus à la loi des surfaces. La diminution plus faible du métabolisme tissulaire avec la taille des animaux s'explique par les variations des proportions relatives des différents organes.

La loi des surfaces, appelée plus justement aussi loi de la réduction des échanges (LEHMANN, 1953), traduit une réalité biologique profonde. A l'heure actuelle, la théorie de la similitude biologique de LAMBERT et TEISSIER (1927) et TEISSIER (1928) constitue une première tentative d'explication suffisamment générale pour placer les phénomènes observés dans un cadre théorique ; sans entrer dans les détails d'une discussion approfondie, il convient de signaler que cette théorie a pu être vérifiée dans d'autres domaines de la physiologie (LAMBERT et TEISSIER, 1927), en particulier dans la physiologie de la circulation du sang (KRUTA, 1960). Notons aussi que des valeurs très voisines de l'exposant théorique 2/3, prévu par cette théorie, ont pu être obtenues dans les conditions expérimentales qui se rapprochent le plus possible des conditions théoriques comme c'est le cas dans des études intraspécifiques très poussées (MILLER et BLYTH, 1953 ; HEUSNER et HARMELIN, 1963).

L'exposant du poids b apparaît comme un "invariant" (ASHBY, 1957) du métabolisme énergétique. De sorte que, loin d'être une loi périmée, la loi des surfaces constitue un pas important vers une biologie moderne, quantitative.

Selon la théorie de la similitude biologique de LAMBERT et TEISSIER (1927), le rapport de longueurs biologiques semblables est égal à celui de temps biologiques semblables. La loi des tailles ne serait donc qu'une conséquence de cette relation particulière.

Ainsi, l'étude du métabolisme de base du rat nous amène à la conception générale suivante : le rythme nycthéméral paraît être l'expression de l'intégration d'un organisme dans le temps physique du milieu qui l'entoure, tandis que la loi des surfaces est l'expression d'une différence fondamentale entre le temps biologique et le temps physique.

CONCLUSIONS GENERALES.

Notre travail apporte deux sortes de contributions :

1. La mise au point de trois techniques nouvelles de mesure,

2. les résultats biologiques obtenus pour une large part à l'aide de l'utilisation simultanée des techniques décrites.

I. CONTRIBUTIONS TECHNIQUES.

1. Technique d'enregistrement de la consommation d'oxygène du rat: Cette technique permet l'enregistrement permanent (50 heures) des volumes d'oxygène consommés de trois minutes en trois minutes par le rat.

2. Technique d'enregistrement de l'activité motrice du rat. L'actographe décrit évalue quantitativement l'activité motrice pendant les mesures de la consommation d'oxygène.

3. Technique d'enregistrement de la température centrale du rat. Cette technique permet d'inscrire l'évolution de la température centrale sans perturbation des mesures de la consommation d'oxygène et de l'activité motrice.

II. RESULTATS BIOLOGIQUES.

L'analyse de la consommation d'oxygène du rat adapté à 28°C (Souche Wistar-Commentry), mesurée à la neutralité thermique, a donné les résultats suivants :

1. La consommation d'oxygène totale au cours d'un nycthémère s'élève en moyenne à 7,68 $l\ m^{-2}\ h^{-1}$. D'une heure à l'autre, elle peut varier de 5,00 à 10 $l\ m^{-2}\ h^{-1}$.

2. La consommation d'oxygène de repos enregistrée au cours de 24 heures est de 6,65 $l\ m^{-2}\ h^{-1}$. D'une phase de repos à l'autre, elle peut varier de 5 $l\ m^{-2}\ h^{-1}$ à 8 $l\ m^{-2}\ h^{-1}$.

3. La consommation d'oxygène liée à l'activité motrice représente d'une façon globale 13,4 pour 100 du métabolisme énergétique total.

L'étude de l'évolution de la consommation d'oxygène dans le temps montre que :

1. La courbe de la consommation d'oxygène totale du rat traduit fidèlement le rythme nycthéméral polyphasique de son activité motrice.

La consommation d'oxygène totale est élevée la nuit pendant l'activité du rat et faible le jour lorsque l'activité passe par un minimum.

2. Indépendamment de toute activité motrice, la consommation d'oxygène de repos varie régulièrement au cours du nycthémère. La nuit elle est de l'ordre de 7 l m^{-2} h^{-1} (ou 790 Cal m^{-2} 24 h^{-1}), le jour de l'ordre de 5,4 l m^{-2} h^{-1} (ou 609 Cal m^{-2} 24 h^{-1}). L'augmentation nocturne du métabolisme de repos peut atteindre 30 pour 100 de la valeur diurne.

Toutes les expériences ayant été faites dans les conditions de mesure du métabolisme de base, la consommation d'oxygène de repos correspond au métabolisme de base.

Les conditions de mesure du métabolisme de base proposées par BENEDICT ne permettent donc pas de réduire toute la variabilité de la consommation d'oxygène. Chez le rat, il faut aussi tenir compte d'une variation nycthémérale végétative de la consommation d'oxygène.

La variation nycthémérale du métabolisme de base peut être supprimée sous l'influence de facteurs psychologiques.

Parmi les facteurs du métabolisme de base susceptibles de jouer un rôle dans le déterminisme de sa variation nycthémérale, nous avons étudié la température centrale et la thyroïde.

L'étude de la température centrale comporte l'analyse des courbes de température enregistrées et de la relation entre la température centrale et le métabolisme énergétique. Sur les courbes de température, on trouve deux éléments :

1. Des oscillations rapides, d'amplitude très variable, qui reflètent l'activité motrice polyphasique du rat.

2. Une oscillation lente, de type nycthéméral, qui évolue parallèlement au métabolisme de repos. L'écart entre les valeurs nocturnes et diurnes est de 0,5 à 0,9 °C.

La relation observée entre la température centrale et la consommation d'oxygène de repos n'est pas conforme à la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS. Ce n'est donc pas la température centrale seule qui détermine le niveau du métabolisme de repos. Au contraire, la variation nycthémérale de la température centrale reflète celle de la production de chaleur. On peut en conclure que la température centrale n'est pas un facteur déterminatif du cycle nycthéméral du métabolisme de repos.

A la neutralité thermique, la température centrale du rat est maintenue entre 36,8 et 38,5°C. A l'intérieur de cet intervalle de température, le "thermostat-animal" ne corrige pas les fluctuations thermiques. Cette zone d'indifférence thermique explique que la variation nycthémérale du métabolisme de base puisse se faire sans interférer avec le fonctionnement du thermostat. Par conséquent, on ne peut pas expliquer le rythme nycthéméral de la température centrale par une variation régulière dela consigne du "thermostat-animal" au cours de 24 heures.

Le rôle de la thyroïde dans la variation ncythémérale du métabolisme de base a été étudié par deux méthodes :

1. La suppression de la thyroïde,

2. la greffe de fragments de thyroïde dans le testicule de rats éthyroïdés.

La destruction de la thyroïde à l'^{131}I est suivie d'une réduction de 43 à 47 pour 100 du métabolisme total et de 36 à 40 pour 100 du métabolisme de repos. Cependant, la thyroïdectomie ne supprime pas le cycle nycthéméral du métabolisme de repos et de la température centrale.

La greffe de fragments de thyroïde, en quantité suffisante, fait augmenter le métabolisme de repos du rat éthyroïdé de 40 pour 100. Donc, en ce qui concerne le métabolisme de repos, l'action des greffons thyroïdiens peut remplacer celle de la thyroïde normale. De plus, il résulte de ces expériences que la thyroïde contrôle le niveau moyen et l'amplitude de l'oscillation nycthémérale du métabolisme de repos.

Comme autre source de variations du métabolisme de base, nous avons étudié la saison et le poids de l'animal.

Dans nos conditions expérimentales, nous n'avons pas pu mettre en évidence une influence de la saison sur le métabolisme de base.

L'étude de la relation entre le poids et la consommation d'oxygène de repos permet de calculer un exposant de poids compris entre 0,52 et 0,70 ($\alpha = 0.05$) Le métabolisme de base obéit donc à la théorie de LAMBERT et TEISSIER et la surface du rat constitue une référence valable pour exprimer le métabolisme de base.

Si l'on tient compte de l'influence de tous les facteurs de la consommation d'oxygène et que l'on se fixe une température centrale de référence, 37,5°C par exemple, la valeur du métabolisme de base du rat comprise entre 5,80 et 6,00 l m^{-2} h^{-1} est déterminée avec une précision de 3,4 pour 100 (670 $\pm$ 21 Cal m^{-2} 24 h^{-1}) qui est celle de l'erreur instrumentale.

RESUME ANALYTIQUE.

POSITION DU PROBLEME.

L'observation courante des animaux montre que leur comportement présente différentes phases qui se succèdent régulièrement dans le temps. A certaines heures de la journée, ils mangent, se nettoyent ou se déplacent, à d'autres heures, ils se reposent ou dorment. Parallèlement, les expériences au laboratoire montrent que leur métabolisme énergétique est élevé pendant les périodes d'activité et faible au cours des périodes de repos. En d'autres termes, le rythme nycthéméral du métabolisme énergétique ne serait que la conséquence du rythme nycthéméral de l'activité motrice.

Cette explication, retenue par les premiers physiologistes (RUBNER, 1887, LOEWY, 1891 ; JOHANSSON, 1898), rend-elle vraiment compte de toute la variation du métabolisme énergétique ? Le rythme nycthéméral ne se manifesterait-il que par la vie de relation ? Dès 1898, d'autres auteurs mettent en doute cette façon de voir (HÖRMANN, 1898 ; RICHET, 1898 ; JUNDELL, 1904) : pour eux, il y aurait une variation nycthémérale propre du métabolisme énergétique. Ils fondent leur opinion sur des expériences faites chez l'homme maintenu au repos pendant 24 heures.

L'étude de ce problème a été reprise chez l'animal par Ch. KAYSER en 1933.

Son analyse expérimentale chez l'animal soulève certaines difficultés : comme il n'est pas question de l'immobiliser pendant 24 heures, il faut mesurer l'activité motrice en même temps que le métabolisme énergétique pour établir la relation entre ces deux variables pendant un nycthémère. Les recherches sur le rat (1952) avaient abouti aux conclusions suivantes :

1. Il existe une corrélation linéaire entre la consommation d'oxygène mesurée par périodes de 3 heures, selon la méthode de BENEDICT, et l'activité spontanée évaluée selon la méthode de HIEBEL et REYS. Mais l'extrapolation de la consommation d'oxygène à activité nulle à partir de cette relation conduit à des valeurs variables d'un rat à l'autre, même si l'on tient compte des différences de poids. Par conséquent, cette relation ne peut être utilisée pour estimer le métabolisme de repos.

2. L'analyse statistique de la relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène au cours d'un cycle nycthéméral fait conclure à une précession du cycle d'activité par rapport au cycle de la consommation d'oxygène.

On peut expliquer ce phénomène de deux façons : ou bien le rat fait une dette d'oxygène, ou bien il existe un retard instrumental. En effet, un décalage d'origine instrumentale, du fait du retard de la lecture spirométrique de la consommation d'oxygène sur la consommation d'oxygène elle-même, peut expliquer ce phénomène. Ce retard, d'ailleurs, explique peut-être aussi les valeurs aberrantes de la consommation d'oxygène extrapolée à activité nulle.

Etant données ces objections techniques, les auteurs n'ont pas pu conclure d'une façon formelle.

METHODES EXPERIMENTALES.

En 1952, au début des recherches faisant l'objet de ce mémoire, le problème de l'existence d'une variation nycthémérale du métabolisme énergétique non lié à l'activité musculaire, restait posé depuis déjà 60 ans. Il s'agissait donc, pour nous, de reprendre un problème classique de physiologie générale n'ayant pas encore pu être résolu faute de technique de mesure adéquate. Le succès des recherches à entreprendre dépendait donc initialement de la solution des problèmes techniques.

Il fallait mettre au point :

1. Une technique de mesure de la consommation d'oxygène permettant l'enregistrement de faibles volumes d'oxygène et destinée à suivre de façon ininterrompue la consommation d'oxygène du rat pendant de longues durées.

2. Un actographe permettant l'inscription quantitative de l'activité motrice du rat.

3. Une technique d'enregistrement continu de la température centrale du rat permettant d'établir un bilan thermique.

Une première période de nos recherches a donc comporté la mise au point de techniques et a nécessité cinq années de travail avant d'aboutir à la réalisation des techniques suivantes :

1. Technique d'enregistrement automatique de la consommation d'oxygène du rat. Cette technique permet l'enregistrement permanent (50 heures) des volumes d'oxygène consommés de trois minutes en trois minutes par le rat.

2. Technique d'enregistrement de l'activité motrice du rat. L'actographe décrit donne un indice quantitatif de l'activité motrice pendant les mesures de la consommation d'oxygène.

3. Technique d'enregistrement de la température centrale du rat. Cette technique permet d'inscrire l'évolution de la température centrale sans perturbation des mesures de la consommation d'oxygène et de l'activité motrice.

Mais tout appareil de cette nature risque de fournir des résultats entachés d'erreurs systématiques ce qui met alors l'expérimentateur non averti en présence de données physiologiquement absurdes. Nous avons donc jugé indispensable d'effectuer préalablement une série de contrôles physiques et chimiques destinés à délimiter les possibilités de l'appareil au moyen duquel ont été acquis nos résultats expérimentaux ultérieurs.

Une deuxième période de nos recherches nous a conduit, par la mise en oeuvre de ces techniques originales, à une étude nouvelle, plus physiologique, de la consommation d'oxygène, de la température centrale et de l'activité motrice du rat. Conçues pour des expériences de longue durée, ces techniques permettent de situer dans le temps les phénomènes observés et d'établir à chaque instant les rapports entre les variables étudiées. Ces techniques, soulignons-le, offrent de nouvelles possibilités d'étude dépassant largement le cadre des recherches dont il est question dans ce mémoire.

L'utilisation de ces techniques nous a mis en présence d'un matériel expérimental extrêmement abondant et qui ne pouvait être exploité que par les méthodes statistiques. Celles-ci, en effet, se prêtent à l'analyse d'un phénomène physiologique complexe en établissant des relations entre les variables envisagées, compte tenu de leurs interactions et de l'influence éventuelle d'autres facteurs.

RESULTATS EXPERIMENTAUX.

Comme nous ne pouvons pas et que, pour des raisons physiologiques, nous ne devons pas supprimer l'activité motrice du rat, nous l'évaluons quantitativement pour en tenir compte dans l'interprétation des mesures de la consommation d'oxygène.

Les indices d'activité motrice, évalués par notre actographe, se sont révélés directement proportionnels au métabolisme énergétique. Nous avons ainsi pu établir une relation linéaire entre l'activité motrice du rat et la consommation d'oxygène correspondantes. Il en résulte que, posant l'activité motrice égale à zéro, nous pouvons, par extrapolation de la relation observée, calculer un métabolisme de repos qui ne présente aucune différence statistiquement significative avec des mesures directes du métabolisme de repos effectuées pendant les périodes au cours desquelles l'actographe révèle un repos complet de l'animal. On reconnaît immédiatement l'intérêt de cette méthode qui, appliquée à la détermination du

métabolisme de base, rend celle-ci possible même si le rat n'est pas au repos. Tous les physiologistes ayant étudié le métabolisme de base du rat, ont souligné la difficulté que constitue dans ce genre de recherches son comportement moteur inéluctable. Notre technique de mesure simultanée de l'activité motrice et de la consommation d'oxygène permet de contourner aisément cet obstacle.

L'étude de la relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène (mesures horaires), au cours du cycle nycthéméral, conduit aux conclusions suivantes :

1. Le coefficient de régression reste constant pendant toute la durée d'un nycthémère, ce qui signifie qu'une même quantité de mouvement donne lieu à une même augmentation de la consommation d'oxygène, quelle que soit l'heure de la journée. Ce résultat signifie que le type d'activité enregistré est le même le jour et la nuit et que le rendement du travail musculaire reste constant.

2. La consommation d'oxygène, calculée pour une activité nulle, accuse une variation nycthémérale très nette, les valeurs nocturnes étant supérieures aux valeurs diurnes. Ces expériences montrent donc d'une façon précise qu'il existe une variation nycthémérale propre à la consommation d'oxygène, non liée aux mouvements musculaires.

Ce résultat une fois acquis, nous avons tenu à préciser l'évolution de la consommation d'oxygène de repos dans le temps, en enregistrant cette dernière pendant tout le nycthémère. Notre technique d'enregistrement de la consommation d'oxygène nous a permis de donner la preuve directe de l'évolution nycthémérale du métabolisme de repos chez les rats entraînés aux conditions expérimentales.

Le rat est un animal nocturne : la consommation d'oxygène de repos, exprimée en litres par mètre carré et par heure s'élève à environ 7,0 la nuit : le jour, elle est de 5,4. L'augmentation nocturne du métabolisme de repos peut atteindre 30 pour 100 de la valeur diurne.

Après avoir démontré l'existence d'une variation nycthémérale du métabolisme énergétique non lié aux mouvements, nous nous sommes attaché à identifier les facteurs qui en sont responsables. La généralité et la multiplicité des manifestations du rythme nycthéméral dans le monde vivant rend cette recherche difficile. En effet, le rythme nycthéméral n'est pas en rapport avec un type d'organisation physiologique défini. Il se manifeste chez des êtres vivants dépourvus de système nerveux et de glandes endocrines. On le trouve chez des organismes unicellulaires. Il semble même se manifester chez des structures aussi peu différenciées que la pomme de terre dont les oxydations cellulaires présenteraient une fluctuation nycthémérale. Même si la suppression d'un organe entraînait la disparition du rythme nycthéméral, cela ne signifierait nullement que cet organe

soit le facteur déterminatif. Il pourrait s'agir d'un simple intermédiaire indispensable, exerçant une action " permissive ", mais non déterminative.

La température centrale qui figure parmi les facteurs agissant sur la consommation d'oxygène du rat présente, elle aussi, une variation nycthémérale. Le problème qui se pose alors est de savoir : la température centrale est-elle le facteur qui détermine les niveaux diurne et nocturne du métabolisme de repos ? Ou, au contraire, ne fait-elle que refléter les variations de la production de chaleur ? En effet, l'intensité des combustions cellulaires dépend de la température à laquelle se font ces réactions . Inversement, la température de l'organisme dépend de la production et de la déperdition de chaleur. D'une façon générale, la thermogenèse et la température centrale obéissent simultanément à deux lois : une loi physico-chimique, celle de VAN'T HOFF-ARRHENIUS et une loi physique (NEWTON) régissant l'écoulement de la chaleur produite.

Pour que ces deux relations soient simultanément satisfaites, il faut que les variables, température centrale et consommation d'oxygène, satisfassent simultanément les équations qui définissent ces deux fonctions. Cela signifie que seules les coordonnées des points d'intersection des deux courbes représentant ces fonctions remplissent cette condition.

Par le jeu du "thermostat-animal", la température centrale ne peut pas prendre n'importe quelle valeur. Sa faible marge de variation physiologique (de l'ordre de 1,5°C) complique l'étude expérimentale. En effet, les deux lois s'expriment par des relations mathématiques de forme différente : celle de la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS est exponentielle, celle de NEWTON linéaire. Mais dans un faible intervalle de variation de température, n'importe quelle courbe peut être confondue avec sa tangente, de sorte que la forme de la relation observée ne nous renseigne pas d'emblée sur la nature exacte de la liaison entre ces variables.

A la faible variation de la température centrale s'ajoute une autre difficulté, d'origine instrumentale. La température centrale que nous enregistrons représente en réalité une température très localisée au niveau de la sonde, alors que la consommation d'oxygène que nous mesurons représente l'ensemble des oxydations cellulaires de l'organisme. Les deux variables présentent donc une hétérogénéité. Dans une première approximation, nous admettons que la température mesurée est directement proportionnelle à la température moyenne du corps.

Enfin, le traitement statistique des résultats soulève le problème de l'estimation des paramètres vrais d'une fonction linéaire au sens mathématique. L'on sait que cette estimation est très difficile.

Pour tenir compte de toutes ces difficultés, l'étude des rapports entre

la température centrale et la consommation d'oxygène de repos doit comprendre :

1. L'étude des courbes de température centrale du rat,

2. L'étude simultanée des courbes de température centrale et du métabolisme de repos,

3. L'analyse de la régression entre la température centrale et la consommation d'oxygène de repos.

Nous avons donc enregistré la température centrale en même temps que la consommation d'oxygène et l'activité motrice, dans les conditions de neutralité thermique du rat. Soulignons que les difficultés techniques ont pendant longtemps empêché l'enregistrement continu de la température centrale chez le rat libre de ses mouvements et que nous n'avons pas trouvé dans la littérature de tels enregistrements.

Les courbes de température du rat sont très polymorphes. Cependant, malgré la complexité, on peut facilement reconnaître deux catégories de courbes : celles enregistrées chez des animaux non entraînés aux conditions expérimentales et celles obtenues chez des rats familiarisés avec la situation expérimentale. Ce premier résultat montre déjà le rôle important de facteurs psychologiques.

Sur la courbe de température d'un rat entraîné, on distingue nettement :

1. Une période nocturne, caractérisée par une température centrale élevée (37,7°C), présentant des fluctuations rapides de faible amplitude (0,3 à 0,5°C) ;

2. Une période diurne, pendant laquelle la température centrale moyenne est faible (37,1°C) et présente des fluctuations de durée plus longue et d'amplitude considérable pouvant atteindre 1° C ;

3. Les périodes de transition.

L'étude simultanée des courbes de la température centrale et de celles du métabolisme de repos chez un même rat montre que les deux courbes évoluent de façon sensiblement parallèle : la température centrale est élevée quand la consommation d'oxygène de repos est forte et inversement. Les fluctuations rapides de la température centrale sont accompagnées par des augmentations rapides de la consommation d'oxygène que provoque l'activité motrice. Les rapports entre l'amplitude de la variation de la température centrale et la quantité de mouvements effectués ne sont pas simples.

Sur tous les tracés, l'augmentation vespérale de la température centrale et celle de la consommation d'oxygène sont simultanées. On ne peut donc pas conclure quant à la relation de cause à effet entre ces deux variables.

Les régressions entre la température centrale et la consommation d'oxygène de repos sont hautement significatives.

Les valeurs des Q_{10} obtenues au moyen des régressions les plus significatives se situent autour de 4. Ces valeurs sont nettement plus élevées que les valeurs généralement admises pour la loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS ($2 < Q_{10} < 3$). La loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS seule ne peut donc pas expliquer la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos. Par conséquent, la température centrale n'apparaît pas comme un facteur déterminatif du cycle nycthéméral du métabolisme de repos.

Peut-on alors identifier la relation observée à la loi de NEWTON ? L'on sait que d'après cette loi, l'écoulement de chaleur entre deux corps est proportionnel au gradient thermique qui existe entre ces derniers . En supposant alors réalisé l'équilibre entre la production et la déperdition de chaleur, on peut écrire que la production de chaleur est directement proportionnelle au gradient thermique existant entre le noyau de l'animal et l'extérieur.

Si la loi de NEWTON se vérifie, la pente de la droite de régression entre la température centrale et la consommation d'oxygène de repos, ou coefficient de régression a les dimensions d'une conductance thermique globale du rat. L'expérience montre que la conductance thermique globale déterminée directement chez un rat anesthésié est égale à celle calculée à partir du coefficient de régression. Ces valeurs sont en accord avec celles de la littérature.

Il y a une autre conséquence de la loi de NEWTON : si le gradient thermique tend vers zéro, la production de chaleur devient nulle. Or, cette conséquence théorique est vérifiée avec une bonne approximation. Il subsiste un léger désaccord qui peut s'expliquer par l'action directe de la température centrale sur la consommation d'oxygène (loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS).

La relation globale entre la consommation d'oxygène de repos et la température centrale, établie à partir de nos résultats expérimentaux se décompose en une action fondamentale de la production de chaleur sur la température centrale (loi de NEWTON) et en une action secondaire de la température centrale sur la consommation d'oxygène.

L'instabilité de la température centrale du rat pose le problème de la thermorégulation. Nos courbes de température centrale, enregistrées chez le rat placé à la neutralité thermique, montrent que la valeur de la température centrale

oscille entre 36,8°C et 38,5°C. A l'intérieur de cet intervalle de température, le "thermostat-animal" ne corrige apparemment pas les fluctuations thermiques. On peut interpréter ces observations de deux façons :

1. La température centrale que nous enregistrons n'est pas vraiment la variable biologique réglée. Cette conception peut s'appuyer sur les résultats obtenus par BENZINGER (1962), qui a montré que seule la température intra-crânienne est réglée avec une grande précision.

2. La "température centrale" enregistrée est réglée de la façon suivante : si la température centrale diminue, il y a mise en jeu des mécanismes de la thermogenèse dès que la température centrale atteint une certaine valeur critique inférieure (36,8°C par exemple). Au contraire, si la température centrale monte, il y a déclenchement des mécanismes de la thermolyse dès qu'elle atteint une valeur critique supérieure (38,5°C). Le "thermostat-rat" n'a donc pas pour consigne de régler la température centrale à un niveau extrêmement précis, mais tend à la maintenir dans une zone de température étroite. Le thermostat s'oppose aux fluctuations trop importantes de la température centrale en laissant subsister une zone d'indifférence thermique. Une telle façon de voir permet d'expliquer l'allure des enregistrements de la température centrale. Ce mécanisme permettrait aussi que la variation nycthémérale du métabolisme de repos puisse se faire sans interférer avec le fonctionnement du thermostat. Dans le cadre de cette hypothèse, il ne faut pas faire intervenir une variation nycthémérale de la consigne du "thermostat-animal" pour expliquer le rythme nycthéméral de la température centrale.

Après l'élimination de la température centrale en tant que facteur responsable de la variation nycthémérale du métabolisme de repos, le problème du déterminisme de cette dernière reste posé. En 1956, POPOVIC et collaborateurs concluent que chez le rat, le rythme nycthéméral de la consommation d'oxygène, de même que celui de la température centrale, disparaissent après thyroïdectomie. En raison des difficultés d'interprétation des résultats d'expériences portant sur le rythme nycthéméral obtenus avec des techniques qui ne permettent pas de suivre d'une façon continue chez un même animal la consommation d'oxygène, les résultats de ces auteurs ne nous ont pas paru concluants. Nous avons donc tenu à vérifier, à l'aide de notre dispositif expérimental, si l'ablation de la thyroïde est effectivement suivie d'une suppression définitive de la variation nycthémérale. Avant d'exposer les résultats de ces recherches, il y a lieu de faire les remarques méthodologiques suivantes.

Les résultats contradictoires de la littérature concernant le rôle de la thyroïde dans le rythme de l'activité motrice du rat, sont vraisemblablement dus au fait que les thyroïdectomies des différents auteurs sont plus ou moins complètes

En effet, l'ablation chirurgicale de la thyroïde est souvent difficile à réaliser chez le rat, par suite de la situation anormale de certaines vésicules thyroïdiennes qui deviennent fonctionnelles après la suppression de la thyroïde.

Pour ces raisons, nous avons donné la préférence à la thyroïdectomie réalisée à l'aide de l'iode radioactif. L'utilisation de l'^{131}I présente un double intérêt : une dose massive de l'ordre de 900 à 1.000 microcuries assure une destruction complète et définitive de la thyroïde ; une dose traceuse de l'ordre de 1 microcurie permet de contrôler régulièrement après la thyroïdectomie qu'aucun îlot de tissu thyroïdien n'a échappé à la destruction. Cette méthode comporte toutefois l'inconvénient de soumettre les rats à une dose relativement élevée de rayons gamma. On peut encore objecter que l'^{131}I détruit non seulement la source de production de la thyroxine, mais risque aussi de détruire le récepteur sur lequel se fixe cette hormone. En d'autres termes, la suppression du rythme nycthéméral peut être due, d'une part, à l'absence d'hormones thyroïdiennes et, d'autre part, à la destruction de leur récepteur.

Pour résoudre ces difficultés, nous avons complété ces recherches en réintroduisant les hormones thyroïdiennes dans l'organisme thyréoprive. Nous avions le choix entre les deux modalités expérimentales. Un premier procédé fondé sur l'administration d'hormones thyroïdiennes de synthèse, présente le risque d'induire, par la répétition des injections, un cycle artificiel du métabolisme de repos. Un deuxième procédé, qui consiste à introduire des greffons de thyroïde par la méthode de PETROVIC, nous paraissait plus approprié car il présente l'avantage de ne pas induire de rythme artificiel et le greffon thyroïdien, introduit dans le testicule, n'a plus ses connexions nerveuses spécifiques.

Avant d'utiliser cette deuxième méthode, nous avons d'abord dû nous assurer de l'efficacité fonctionnelle des greffons. En effet, aucune démonstration expérimentale n'a jamais été faite qu'un greffon de thyroïde puisse exercer une action sur le métabolisme énergétique. Pour faire la contre-épreuve de l'efficacité fonctionnelle, nous avons enlevé les greffons et nous avons étudié les effets de leur suppression.

Nos expériences comportent donc les étapes suivantes :

1. Etude de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos et de la température centrale chez le rat normal.

2. Destruction de la thyroïde à l'^{131}I.

3. Controle à l'^{131}I de la suppression totale de la thyroïde.

4. Etude de la consommation d'oxygène et de la température centrale chez le rat thyréoprive.

5. Contrôle de l'absence de la thyroïde.

6. Greffe de fragments de thyroïde.

7. Etude de la consommation d'oxygène et de la température centrale chez le rat greffé.

8. Contrôle à l'^{131}I de l'état fonctionnel des greffons de thyroïde.

9. Suppression des greffons thyroïdiens.

10. Etude des effets de la suppression des greffons.

11. Contrôle histologique du greffon thyroïdien.

La destruction de la thyroïde à l'^{131}I est suivie d'une réduction de 43 à 47 pour 100 du métabolisme total et de 36 à 40 pour 100 du métabolisme de repos.

La destruction de la thyroïde est suivie d'une augmentation de la température de neutralité thermique du rat. De 30°C, chez le rat normal, elle passe chez le rat thyréoprive à 33°C.

L'étude de nombreux animaux, à la neutralité thermique du rat éthyroïdé (33°C) nous a conduit à la conclusion suivante : la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos et de la température centrale subsistent. Cependant, leur mise en évidence exige une étude prolongée et répétée de chaque animal.

A 30°C, la mise en évidence de la variation nycthémérale est encore plus difficile : au moins trois mesures sur quatre ne sont pas concluantes. Ce résultat s'explique par la mise en jeu de mécanismes de la thermorégulation du rat éthyroïdé qui masquent la variation nycthémérale du métabolisme de repos. En effet, à 30°C, le rat éthyroïdé n'est plus à la neutralité thermique.

La greffe de tissu thyroïdien en quantité suffisante fait augmenter le métabolisme de repos du rat éthyroïdé de 40 pour 100. Donc, en ce qui concerne le métabolisme de repos, l'action des greffons thyroïdiens peut remplacer celle de la thyroïde normale.

Nous pouvons donc conclure que la thyroïdectomie ne supprime pas la périodicité nycthémérale du métabolisme de repos et de la température centrale, mais entraîne une plus grande labilité de ces rythmes. Leur amplitude est diminuée. Dans certaines conditions expérimentales, en particulier dans les expériences à 30°C, le rythme nycthéméral ne se manifeste que très peu, ce qui peut expliquer les résultats de POPOVIC et collaborateurs. Il résulte de nos expériences que la thyroïde contrôle le niveau moyen et l'amplitude de l'oscillation nycthémérale du métabolisme de repos et de la température.

L'étude de la relation entre la température centrale et le métabolisme de repos chez le rat thyréoprive complète et confirme les conclusions obtenues chez le rat normal.

Nos recherches expérimentales, conçues pour éprouver l'hypothèse d'une variation nycthémérale du métabolisme énergétique non lié à l'activité motrice, permettent d'aborder en même temps un autre problème de physiologie générale : peut-on déterminer, avec précision, chez le rat, une valeur de la consommation d'oxygène, caractéristique de cette espèce animale et pouvant réellement servir de référence ?

En général, on utilise comme référence le métabolisme de base. Mais l'examen critique des valeurs rapportées dans la littérature montre que le métabolisme de base du rat s'avère, en réalité, très variable. Chez des rats d'un même élevage, on observe des différences de plus de 30 pour 100.

Or, nos mesures de la consommation d'oxygène de repos, faites dans les conditions de mesure du métabolisme de base, représentent, donc, le métabolisme de base du rat. Nous avons vu que ce métabolisme de base présente une variation de l'ordre de 30 pour 100 au cours de la journée. Par conséquent, les conditions expérimentales proposées par BENEDICT pour déterminer la "dépense énergétique inéluctable" sont insuffisantes pour réduire toute la variabilité de la consommation d'oxygène. Nos recherches montrent que, chez le rat, il faut tenir compte d'une variation nycthémérale végétative de la consommation d'oxygène et de facteurs psychologiques liés au degré d'entraînement du rat aux conditions expérimentales. Rien que sous l'influence de ces facteurs psychologiques, le métabolisme de base peut varier jusqu'à 18 pour 100. Si nous tenons compte de ces causes de variations que nous avons mises en évidence, nous retrouvons chez un même rat, d'une expérience à l'autre, une valeur de son métabolisme de base reproductible, aux erreurs instrumentales près.

Ici se pose encore le problème de la comparaison du métabolisme de base déterminé chez des rats de poids différents. Ceci nous a amené à étudier la relation entre le poids et la consommation d'oxygène de base de rats entraînés, les déterminations étant toujours faites à la même période du cycle nycthéméral. L'analyse de régression des résultats permet de calculer un exposant du poids qui se situe dans l'intervalle de confiance (estimé au seuil de probabilité de 5 pour 100) compris entre 0,52 et 0,70 . Cet intervalle de confiance renferme l'exposant théorique 2/3 qui découle de la théorie des similitudes biologiques de LAMBERT et TEISSIER. Ceci montre que malgré la grande variabilité de la consommation d'oxygène par rapport à la marge de variation des poids des rats physiologiquement comparables, il est possible de confirmer expérimentalement la théorie de LAMBERT et TEISSIER dans cette espèce. Le poids, élevé à la puissance 2/3, constitue donc une référence biologique valable pour exprimer le métabolisme de base.

Reste, chez le mâle, une dernière source de variation périodique du métabolisme de base : le déroulement des saisons. Dans nos conditions expérimentales et chez le rat adapté pendant des mois à 28°C, nous n'avons pas pu mettre en évidence une influence significative du facteur saisonnier.

Si nous tenons alors compte de l'influence de tous les facteurs de la consommation d'oxygène étudiés, et si nous fixons une température centrale de référence (37,5°C par exemple), la valeur du métabolisme de base de rats de poids différents est comprise entre 5,80 et 6,00 l m^{-2} h^{-1}. La marge de variation à l'intérieur de laquelle cette valeur est définie est liée à l'erreur instrumentale. Exprimée en calories par mètre carré et par 24 heures, la consommation d'oxygène de base représente une dépense d'énergie de 670 $\pm$ 21 Cal m^{-2} 24 h^{-1}.

CONCLUSIONS.

Notre travail apporte la preuve de l'existence d'une variation nycthémérale du métabolisme de base du rat.

L'analyse quantitative des rapports entre la température centrale et le métabolisme de base montre que la température centrale n'est pas le facteur déterminatif de cette variation ; elle apporte des éléments nouveaux pour préciser le fonctionnement du "thermostat-rat".

Après la suppression de la thyroïde, le rythme nycthéméral du métabolisme de base devient plus labile ; mais une étude systématique du rôle de la thyroïde a montré que celle-ci n'est pas le facteur responsable de la variation nycthémérale du métabolisme de base.

Notre travail apporte plus que des résultats biologiques nouveaux ; il apporte la preuve que l'utilisation conjointe de techniques de mesure de plus en plus précises et de méthodes statistiques permet d'analyser quantitativement un phénomène biologique jusqu'à la limite des erreurs instrumentales. De plus, nos méthodes expérimentales permettent d'étudier l'aspect dynamique de phénomènes physiologiques.

ADDENDA

Etablissement de la relation (4) de la page 151

(4) $\dot{Q} = k\ (\vartheta_c^\circ - \vartheta_{ext}^\circ)\ (1 + \alpha)$

$\dot{Q}$ = quantité de chaleur totale perdue
k = conductance thermique globale vraie.

Les mesures de la consommation d'oxygène et de la température centrale du rat permettent d'établir la relation suivante :

(5) $\dot{Q} = k'\ (\vartheta_c^\circ - \vartheta_{ext}^\circ)$

k' = coefficient de régression.

Le coefficient de régression k' n'est pas la conductance thermique du rat car une partie de la chaleur produite ($\alpha \cdot Q$) est perdue sous forme de vapeur d'eau au niveau des poumons.

On peut déterminer k connaissant k' et le pourcent de chaleur perdue par évaporation α .

La chaleur perdue par écoulement (loi de Newton) est égale à :

(6) $\dot{Q}\ (1 - \alpha) = k\ (\vartheta_c^\circ - \vartheta_{ext}^\circ)$

Supposons que la quantité de chaleur αQ est aussi perdue par écoulement, on peut alors écrire :

(7) $\alpha \dot{Q} = k''\ (\vartheta_c^\circ - \vartheta_{ext}^\circ)$

La relation (7) est purement théorique.
Le rapport de la relation (7) à la relation (6) donne :

(8) $\dfrac{\alpha}{1 - \alpha} = \dfrac{k''}{k}$

D'autre part, en additionnant la relation (6) et (7), on obtient :

(9) $Q = (k + k'')\ (\vartheta_c^\circ - \vartheta_{ext}^\circ)$

En comparant (5) et (9), on a

(10) $k' = k + k''$

La relation (8) permet d'exprimer k" en fonction de k et la relation (10) devient :

(11) $k' = k\ (1 + \dfrac{\alpha}{1 - \alpha}) = k\ \dfrac{1}{1 - \alpha}$

(12) $k' \not\equiv k\ (1 + \alpha)$

On peut donc passer de la relation (5) à la relation (4) à l'aide de la relation (12).

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE
OU, EVENTUELLEMENT, SECONDE THESE :

STRASBOURG, le 28 Novembre 1963
LE PRESIDENT DE THESE
F. STUTINSKY

VU
STRASBOURG, le 3 Décembre 1963
Georges MILLOT.

VU et PERMIS D'IMPRIMER
STRASBOURG, le 5 Décembre 1963
LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE STRASBOURG
PRESIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITE

SIGNE : J. F. ANGELLOZ.

BIBLIOGRAPHIE.

Annals of the New York Academy of Sciences (Conf. Edit. W.WOLF) - Rhythmic functions in the living system. Vol. 98, Art. 4, 1962, 753-1326, New York Academy Press édit.

ARKIN H. and COLTON R.R. - Tables for statisticians. 1 vol., 152 pp., Barnes and Noble édit., New York, 1950.

ARONSOHN E. und SACHS J. - Die Beziehungen des Gehirns zur Körperwärme und zum Fieber. Pflügers Arch. ges. Physiol., 37, 1885, 232-301.

ARRHENIUS Sv. - Immunochemie. Ergebn. Physiol., 7, 1908, 480-551.

ARVAY A.v. - Die Wirkung von Sexualhormonen (Ovarial - und Hypophysen-vorderlappenhormonen auf den Gaswechsel. Biochem. Z.,237, 1931, 199 - 213.

ASCHOFF J. - Tagesperiodik bei Mäusestämmen unter konstanten Umgebungs-bedingungen. Pflügers Arch. ges. Physiol., 262, 1955, 51-59.

ASCHOFF J. - Exogene und endogene Komponente der 24 - Stunden- Periodik bei Tier und Mensch. Naturwissenschaften, 42, 1955, 569- 575.

ASCHOFF J. - Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. pp. 11-28 in : Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XXV, Biological Clocks, 524 pp., The Biological Laboratory édit., New York,1960.

ASCHOFF J. - Spontane lokomotorische Aktivität. pp. 1-74, in : Handb. Zool., Eine Naturgeschichte der Stämme des Tierreiches, publié par HELMCKE J. G., LENGERKEN H.V. et STARCK D., Tome 8, Mammalia, Walter de Gruyter édit., Berlin, 1962.

ASCHOFF J. - Comparative Physiology : Diurnal rhythms. Ann. Rev. Physiol., 25, 1963, 581- 600.

ASCHOFF J., DIEHL I., GEREBECKE U. und WEVER R. - Aktivitätsperiodik von Buchfinken (Fringilla coelebs L.) unter konstanten Bedingungen. Z. vergl. Physiol., 45, 1962, 605-617.

ASCHOFF J. und MEYER-LOHMANN J. - Angeborene 24 - Stunden-Periodik beim Kücken. Pflügers Arch. ges. Physiol., 260, 1954, 170-176.

ASHBY W.R. - An introduction to cybernetics. 1 vol., 295 pp., Chapman et Hall édit., London, 1957.

BACH G. - Kritisches zur mathematischen Darstellung der Beziehung zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Temperatur. Pflügers Arch. ges. Physiol., 226, 1958, 447 - 458.

BAILEY B.N. - Observations on the validity of surface area calculations of rats in the laboratory. Texas Reports on Biology and Medicine, 20, 1962, 12-19.

BARCROFT J. - Zur Lehre vom Blutgaswechsel in den verschiedenen Organen. Ergebn. Physiol., 7, 1908, 699- 794.

BARGETON D. - Pompe à membrane à transmission pneumatique. C. R. Soc. Biol., 142, 1948, 904-905.

BARGETON D. et KRUMM-HELLER C. - Détermination du métabolisme sur des petits animaux par courts intervalles de temps. C.R. Soc. Biol., 142, 1948, 899-903.

BARGETON D. et KRUMM-HELLER C. -Appareil pour la détermination du métabolisme des petits animaux par courts intervalles de temps. J. Physiol. (Paris), 41, 1949, 119- 124.

BARNWELL Fr. H. - A solar daily variation in oxygen consumption of the embryonated egg. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 105, 1960, 312-315.

BAUMGÄRTNER J. - Der Athmungsprozess im Ei. Freiburg i. B., 1861 (cité par POTT R. und FREYER W.).

BEATTIE J. and CHAMBERS R.C. - Oxygen consumption in heat adapted animals. Quart. J. exp. Physiol., 38, 1953, 55-60.

BELEHRADEK J. - Température coefficients in biology. Biol. Rev., 5, 1930, 30 - 58.

BENEDICT F. G. - Oberflächenbestimmung verschiedener Tiergattungen. Ergebn. Physiol., 36, 1934, 300 - 346.

BENEDICT F. G. - Vital energetics. A study in comparative basal metabolism. Publ. 503, 215 pp., Carnegie Institution of Washington édit., 1938.

BENEDICT F.G. and HOMANS J. - A respiration apparatus for the determination of the CO_2 produced by small animals (dog). Amer. J. Physiol., 28, 1911, 29-48.

BENEDICT F.G. and MAC LEOD G. - The heat production of the albino rat. I. Technique, activity control and the influence of fasting. J. Nutrition, 1, 1929, 343-366.

BENEDICT F.G. and MAC LEOD G. - The heat production of the albino rat. II. Influence of environmental temperature, age and sex. Comparison with the basal metabolism of man. J. Nutrition, 1, 1929, 367 - 398.

BENZINGER T.H. - The thermostatic regulation of human heat production and heat loss. Proc. Internat. Union Physiol. Sci., Vol. I, XXII. Internat. Congress Leiden, 1962. Lectures and Symposia, Part I, Lectures, Symposia I - X, 415 - 438.

BENZINGER T.H., PRATT A.W. and KITZINGER Ch. - The thermostatic control of human metabolic heat production. Proc. Nat. Acad. Sci., 47, 1961, 730-738.

BERTALANFFY L,v. and ESTWICK R.R. - Tissue respiration of musculature in relation to body size. Amer. J. Physiol., 173, 1953, 58-60.

BERTALANFFY L.v. and KRYWIENCZYK J. - The surface rule in crustaceous. Amer. Naturalist, 87, 1953, 107-109.

BERTALANFFY L.v. and PIROZYNSKI W.J. - Tissue respiration and body size. Science, 113, 1951, 599 - 600.

BERTALANFFY L.v. and PIROZYNSKI W.J. - Ontogenetic and evolutionary allometry. Evolution, 6, 1952, 387-392.

BEYER P. et KAYSER CH. - Etablissement du rythme nycthéméral de la sécrétion urinaire chez le nourrisson. C.R. Soc. Biol., 143, 1949, 1231-1233.

BLACK A. and SWIFT R.W. - The critical temperature for the albino rat as affected by feeding. J. Nutrition, 25, 1943, 127- 136.

BRAMANTE P.O. - Apparatus for automatically recording oxygen consumption, res-

piratory movements and activity of small animals. J. Appl. Physiol., 14, 1959, 1063-1065.

BRAMANTE P.O. - Quantitation of oxygen consumption and spontaneous muscular activity of the rat. J. Appl. Physiol., 16, 1961, 982-990.

BRODY S. - Bioenergetics and growth. 1 vol., 1023 pp., Reinhold édit., New York, 1945.

BROWMAN L.G.- Artificial sixteen-hour day activity rhythms in the white rat. Amer. J. Physiol., 168, 1952, 694-697.

BROWN F.A.jr. - Simple, automatic, continuous-recording respirometer. Rev. Scient. Instrum., 25, 1954, 415-417.

BROWN F.A. jr. - Response of a living organism, under "constant conditions" including pressure, to a barometric-pressure correlated, cyclic, external variable. Biol. Bull., 112, 1957, 288-304.

BROWN F.A. jr. - Living clocks. Science, 130, 1959, 1535-1544.

BROWN F.A. jr. - The rhythmic nature of animals and plants. American Scientist, June 1959, 1-22.

BROWN F.A.jr. - Response to pervasive geophysical factors and the biological clock problem. pp. 57-71 in :
Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XXV, Biological Clocks, 524 pp., The Biological Laboratory édit., New York, 1960.

BROWN M.E. - The Physiology of fishes. Vol. I - Metabolism, 447 pp., Academic Press édit., New York, 1957.

BRUCE V.G. - Environmental entrainment of circadian rhythms. pp. 29-48 in : Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XXV, Biological Clocks, 524 pp., The Biological Laboratory édit., New York, 1960.

BRUCE V.G. and PITTENDRIGH C.S. - Temperature independence in a unicellular "clock". Proc. Nat. Acad. Sci., 42, 1956, 676-682.

BRUCE V.G. and PITTENDRIGH C.S. - Endogenous rhythms in insects and microorganisms. Amer. Naturalist, 91, 1957, 179-195.

BRUCE V.G. and PITTENDRIGH C.S. - Resetting the Englena clock with a single light stimulus. Amer. Naturalist, 92, 1958, 295-306.

BÜNNING E. - Zur Kenntnis der endenomen Tagesrhythmik bei Insekten und bei Pflanzen. Ber. Dtsch. Bot. Gesell., 53, 1935, 594-623.

BÜNNING E. - Das Weiterlaufen der "physiologischen Uhr" im Säugerdarm ohne zentrale Steuerung. Naturwissenschaften, 45, 1958, 68.

BÜNNING E. - Die physiologische Uhr. 1 vol., 2e édit., 153 pp., Springer édit., Berlin, 1963.

BURCKARD E., DONTCHEFF L. et KAYSER Ch. - Le rythme nycthéméral chez le pigeon. Ann. Physiol. Physico-chim. biol., 9, 1933, 303-368.

BURTON A.C. and EDHOLM O.G. - Man in a cold environment. 1 vol., 273 pp., Arnold édit., London, 1955.

CABANAC M. - Démonstration expérimentale de l'existence dans l'hypothalamus d'une sensibilité au froid. Son rôle dans la thermorégulation. Thèse d'Etat de Médecine, 1 vol., 126 pp., 1961, Lyon.

CHATONNET J. - Nervous pathway in the chemical regulation against cold and their central control. pp. 225-254 in : Neural aspects of temperature regulation, HANNON J. P. and VIERECK E., edit., Arctic Aeromedical Laboratory, Fort Wainwright, Alaska, 1 vol., 399 pp., 1961.

CHEVILLARD L. - Contribution à l'étude des échanges respiratoires de la souris blanche adulte. Ann. Physiol. Physico-chim. biol., 11, 1935, 461-532.

CHIU C.C. and HSIEH A.C.L. - A comparative study of four means of expressing the metabolic rate of rats. J. Physiol. (London), 150, 1960, 694-706.

CHOSSAT Ch. - Recherches expérimentales sur l'inanition. Mémoires de l'Académie Royale des Sciences, B, 1 vol., 202 pp., Imprimerie Royale, Paris, 1843.

CHRISTENSEN B.G - A simple apparatus for simultaneous measurement of the standard metabolism and the respiratory quotient in small laboratory animals, supplemented with investigations on normal and hypophysectomised rats. Acta Physiol. Scand., 12, 1947, 11-25.

COLASANTI G. - Ueber den Einfluss der umgebenden Temperatur auf den Stoffwechsel der Warmblueter. Pflügers Arch. ges. Physiol., 14, 1877, 92-124.

Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.
Vol. XXV - Biological Clocks, 524 pp., The Biological Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1960.

COLE L.M.C. - Biological clock in the Unicorn. Science, 125, 1957, 874-876.

CRILE G. and QUIRING D.P. - A record of the body weight and certain organ and gland weight of 3734 animals. Appendix to CRILE G. - Intelligence, power and personality. Whittlesey House, New York, 1941.

CUMMING M.C. and MORRISON S.D. - The total metabolism of rats during fasting and refeeding. J. Physiol. (London), 154, 1960, 219-243.

D'AMOUR F.E. and BLOOD F.R. - Manual for laboratory work in mammalian physiology. University of Chicago Press édit., Chicago, 1948.

D'ARSONVAL A. - Appareil permettant de faire respirer un individu dans une atmosphère limitée de composition constante et enregistrant les phases de la consommation d'oxygène et du dégagement du CO_2.
C.R. Soc. Biol., 39, 1887, 751-753.

DAVIS J. E. - The effect of advancing age on the oxygen consumption of rats. Amer. J. Physiol., 119, 1937, 28-33.

DE COURSEY P.J. - Effect of light on the circadian activity rhythm of the flying squirrel, Glaucomys volans.
Z. vergl. Physiol., 44, 1961, 331-354.

DEJOURS P. - La régulation de la ventilation au cours de l'exercice musculaire chez l'homme. J. Physiol. (Paris), 51, 1959, 163-261.

DIACK S.L. - The determination of the surface area of the white rat. J. Nutrition, 3, 1930, 289-296.

DIXON M. - Manometric methods as applied to the measurement of cell respiration and other processes. 1 vol., 2e édit., 155 pp., Cambridge University Press édit., 1943.

DIXON W.J. and MASSEY F.J. jr. - Introduction to statistical analysis. 1 vol., 2e édit., 488 pp., Mc Graw Hill Book Company édit., New York, 1957

DONHOFFER Sz., MESTYAN Gy. and PAP T. - Effects of high environmental temperature on the oxygen consumption of thyroidectomised, hypophysectomized and methylthiouracil-treated rats and the related action of thyroxine. Nature (London), 169, 1952, 972.

DU BOIS F.E. - Basal metabolism in health and disease. 1 vol., 3e édit., 494 pp., Lea and Febiger édit., Philadelphie, 1936 (p. 226-230).

DUNN H. L. - Application of statistical methods in physiology. Physiol. Rev., 9, 1929, 275-398.

EHRET C.F. - Photobiology and biochemistry of circadian rhythms in non photosynthesizing cells. Fed. Proc., 18, 1959, 1232-1240.

EULER U.S.v. und HOLMQUIST A.G. - Tagesrhythmik der Adrenalinsekretion und des Kohlenhydratstoffwechsels beim Kaninchen und Igel. Pflügers Arch. ges. Physiol., 234, 1934, 210-224.

FARLEY F.J.M. - Notions sur les circuits d'impulsion. 1 vol., 162 pp., Dunod édit., Paris, 1959.

FAVERGE J.M. - Méthodes statistiques en psychologie appliquée. 2 vol., 351 pp., Presses Universitaires de France édit., Paris, 1953.

FELDSTEIN M.J. and HERSH A.H. - The determination of genetic constants of relative growth. Amer. Naturalist, 69, 1935, 344-353.

FIELD J. 2nd, BELDING H.S. and MARTIN A.W. - Evaluation of wet and dry weight bases for expression of respiratory rate in vitro. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 40, 1939, 565-568.

FIELD J. 2nd, BELDING H.S. and MARTIN A.W. - An analysis of the relation between basal metabolism and summated tissue respiration in the rat. J. cell. comp. Physiol., 14, 1939, 143-157.

FLEISCH A. - Le métabographe. Helv. Physiol. Acta, 11, 1953, 361-394.

FLEMING D.G. - Precautions in the physiological application of thermistors. J. Appl. Physiol., 13, 1958, 529-530.

FOLK G.E. jr. - Observations on the daily rhythms of body temperature labile mammals . Ann. New York Acad. Sci., 98, 1962, 954-968.

FOLKOV B., STRÖM G. and UVNÄS B. - Cutaneous vasodilatation elicited by local heating of the anterior hypothalamus in cats and dogs. Acta Physiol. Scan., 17, 1949, 317-326.

FREEMAN W.J. and DAVIS D.D. - Effects on cats of conductive hypothalamic cooling. Amer. J. Physiol., 197, 1959, 145-148.

FREGLY M.J., COOK K.M. and OTIS A.B. - Effect of hypothyroïdism on tolerance of rats to heat. Amer. J. Physiol., 204, 1963, 1039-1044.

FREY H.v. - Allgemeine Muskelmechanik, in : TIGERSTEDT R. Handb. Physiol. Methodik, Vol. 2, 1ère Partie, 3 Abt. Muskelphysiologie, p. 87-119, Hirzel édit., Leipzig; 1911.

FRIDERICIA L. S. - Ein Respirationsapparat mit selbskontrollierender Sauerstoffbestimmung, verwendbar für kleine Tiere. Biochem. Z., 54, 1913, 92-107.

FRY F.E.J. - Effects of environmenta on animal activity. Univ. Toronto Studies biol. Ser. No 55, Publ. Ontario Fisheries Research Laboratory, 55, 1947, 1-68.

FUHRMAN F.A. and FUHRMAN G.J. - Metabolism of rat skin in vitro with special reference to effect of body size on tissue metabolism. J. Appl. Physiol., 10, 1957, 219-223.

FUHRMAN F.A., FUHRMAN G.J., FARR D.A. and FAIL J.H. - Relationship between tissue respiration and total metabolic rate in hypo-and normothermic rats. Amer. J. Physiol., 201, 1961, 231 - 234.

FUHRMAN G.J. and FUHRMAN F.A. - Oxygen consumption of animals and tissue as a function of temperature. J. gen. Physiol., 42, 1959, 715 - 722.

GEISLER M. - Untersuchungen zur Tagesperiodik des Mistkäfers, Geotrupes silvaticus. Z. Tierspychol., 18, 1961, 389-420.

GELINEO M.S. - Influence du milieu thermique d'adaptation sur la thermogenèse des homéothermes. Ann. Physiol. Physico-chim. biol., 10, 1934, 1083-1115.

GERHARTZ H. - Ueber die zum Aufbau der Eizelle notwendige Energie. Pflügers Arch. ges. Physiol., 156, 1914, 1-224.

GESELL A. - The embryology of behavior. 1 vol., 289 pp., Harper édit., New York et Londres, 1954.

GIAJA J. - Le métabolisme de sommet et le quotient métabolique. Ann. Physiol. Physico-chim. biol., 1, 1925, 598-627.

GIAJA J. - Le métabolisme de base et l'homéothermie. Ann. Physiol. Physico-chim. biol., 4, 1928, 905-932.

GIAJA J., CHAHOVITCH X. et MALES B. - Sur l'abaissement de la température du rat et de la souris maintenus un certain temps à la neutralité thermique. C.R. Soc. Biol., 48, 1928, 1155-1156.

GNEDENKO B.V. et KHINTCHINE A. Ia. - Introduction à la théorie des probabilités . 1 vol., 157pp., Dunod édit., Paris 1960.

GOLDBERG R.G. et CHAIKOFF J.L. - Les modifications cytologiques se produisant dans l'antéhypophyse de rats recevant par injection diverses doses de ^{131}I et leur intérêt dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne. Endocrinol., 46, 1950, 91-104.

GOTO K. - Beitrag zur Kenntnis der chemischen Wärmeregulation der Säugetiere. III. Wärmeregulation der weissen Ratte. Biochem. Z., 135, 1923, 107-121.

GRAFE E., REINWEIN H. und SINGER - Studien über Gewebsatmung. II. Die Atmung der überlebenden Warmblüterorgane. Biochem. Z., 165, 1925, 102-117.

GUYTON A.C. - Measurement of the respiratory volumes of laboratory animals. Amer. J. Physiol., 150, 1947, 70-77.

HALBERG F. - Physiologic 24 - hour periodicity ; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. Z. Vitamin-Hormon u. Fermentforsch., 10, 1959, 225-296.

HALDANE J. - A new form of apparatus for measuring the respiratory exchange of animals. J. Physiol. (London), 13, 1892, 419-430.

HALDI J., WYNN W. and BREDING H. - Apparatus for measuring O_2 consumption of small animals. J. Appl. Physiol., 16, 1961, 923-925.

HALES D. - La statique des végétaux et celle des animaux. Expériences lues à la Société Royale de Londres. 2e partie, La statique des animaux. 1 vol., 256 pp., Imprimerie de Monsieur,MDCCLXXX.

HALL V.E. and LINDSAY M. - The relation of the thyroid gland to the spontaneous activity of the rat. Endocrinology, 22, 1938, 66-79.

HALLWACHS O. - Sauerstoffverbrauch und Temperaturverhalten des unnarkotisierten Hundes bei Lufttemperaturen von -10°C bis + 35°C. Pflügers Arch. ges. Physiol., 271, 1960, 748-760.

HAMMEL H.T., JACKSON D.C. and HARDY J.D. - Thermal regulatory responses of unanesthetized dogs while maintaining hypothalamic temperature constant and varying skin temperature. Fed. Proc., 20, 1961, 335.

HARDY J.D. - Heat transfert, pp. 78-108, in : NEWBURGH L.H. Physiology of heat regulation and the science of clothing. 1 vol., 457 pp., Saunders édit., Philadelphie et Londres, 1949.

HARDY J. D. - Physiology of temperature regulation. Physiol. Rev., 41, 1961, 521-606.

HARDY J.D. - Homeostatic temperature regulation. Proc. Internat. Union of Physiol. Sci., Vol. I, XXII Internat. Congress Leiden 1962, Lectures and Symposia, Part I, Lectures, Symposia I-X, 403-414.

HARKER J. E. - Diurnal rhythms in the animal kingdom. Biol. Rev., 33, 1958, 1 - 48.

HART J. S. - Heat production mechanisms. Proc. Internat. Union Physiol. Sci., Vol. I, XXII Internat. Congress Leiden 1962, Lectures and Symposia, Part I, Lectures, Symposia I-X, 398-402.

HASTINGS J.W. - Unicellular clocks. Ann. Rev. Microbiol., 13, 1959, 297-312.

HASTINGS J.W., ASTRACHAN L. and SWEENEY B.M. - A persistent daily rhythm in photosynthesis. J. gen. Physiol., 45, 1961, 69-76.

HELLBRÜGGE Th. - The development of circadian rhythms in infants. pp. 311-323 in : Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XXV, Biological Clocks, 524 pp., The Biological Laboratory édit., New York, 1960.

HELLON R.F., HARDY J.D. and SUTHERLAND K. - Temperature sensitive neurones in the dog's hypothalamus. The Physiologist, 6, 1963, 199.

HEMMINGSEN A.M. - The standard metabolism of female rats before and after ovariectomy in experiments with or without narcosis. Skand. Arch. Physiol., 67, 1934, 137-169 ; idem, 68, 1934, 89-159.

HEMMINGSEN A.M. and KRARUP N.B. - Rhythmic diurnal variations in oestrous phenomena of the rat and their susceptibility to light and dark. Biol. Medd. danske Vidensk. Selsk., 13, 1937, 3-61.

HERRINGTON L.P. - The heat regulation of small laboratory animals at various environmental temperatures. Amer. J. Physiol., 129, 1940, 123-139.

HESS W.R. - Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. 1 vol., 226 pp., Schwabe édit., Bâle, 1948.

HEUSNER A. -Technique de mesure de courte durée de la consommation d'oxygène et de l'activité du rat. Etude critique du circuit de BENEDICT. C.R. Soc. Biol., 149, 1955, 2254-2257.

HEUSNER A. - Métabolisme de repos du rat estimé à partir de la corrélation entre le métabolisme et l'activité. C.R. Soc. Biol., 150, 1956, 421-424.

HEUSNER A. - Variations nycthémérales de la calorification et de l'activité chez le rat : rapports entre le métabolisme de repos et le niveau d'activité. J. Physiol. (Paris), 49, 1957, 205-210.

HEUSNER A. - Variation nycthémérale de la température centrale chez le rat adapté à la neutralité thermique. C.R. Soc. Biol., 153, 1959, 1258-1261.

HEUSNER A. et HARMELIN M.L. - Relation entre le poids et la consommation d'oxygène. I. Etude chez le rat. C.R. Soc. Biol., 157, 1963, 376-380.

HEUSNER A., KAYSER C., MARX C., STUSSI T. et HARMELIN M.L. - Relation entre le poids et la consommation d'oxygène. II. Etude intraspécifique chez le poisson. C.R. Soc. Biol., 157, 1963, 654-657.

HEUSNER A. et MARX Ch. H. - Technique pour enregistrer pendant de longues périodes les volumes d'oxygène consommés en trois minutes par le rat. Arch. Sci. Physiol., 16, 1962, 31-38.

HEUSNER A. et PETROVIC A. - Action d'un greffon thyroïdien intratesticulaire sur le métabolisme de repos du rat thyréoprive. C.R. Soc. Biol., 155, 1961, 1552-1555.

HEUSNER A. et PETROVIC A. - Culture organotypique prolongée de pancréas de souris adulte en milieu nutritif liquide continuellement oxygéné. C. R. Soc. Biol., 157, 1963, 2059-2061.

HEUSNER A. et ZAHND J.P. - Etude de la consommation d'oxygène de l'embryon de poulet au cours du cycle nycthéméral. C.R. Soc. Biol., 157, 1963, 1498-1501.

HIEBEL G. et KAYSER Ch. - Le rythme nycthéméral de l'activité et de la calorification chez l'embryon de poulet et le jeune poulet (Light Sussex). C.R. Soc. Biol., 143, 864-866, 1949.

HILL A.V. and HILL A.M. - Calorimetric experiments on warmblooded animals. J. Physiol. (London), 46, 1913, 81-103.

HILL J.R. - The oxygen consumption of newborn and adult mammals, its dependence on the oxygen tension in the inspired air and on the environmental temperature. J. Physiol. (London), 149, 1959, 346-373.

HOFFMANN K. -Aktivitätsregistrierungen bei frisch geschlüpften Eidechsen. Z. vergl. Physiol., 37, 1955, 253-262.

HOFFMANN K. - Die Aktivitätsperiodik von im 18 - und 36 - Stunden - Tag erbruteten Eidechsen. Z. vergl. Physiol., 42, 1959, 422-432.

HÖRMAN G. - Ueber die Ursachen der Tagesschwankungen der Temperatur der gesunden Menschen. Z. Biol., 36, 1898, 319-357.

HORST K., MENDEL L.B. and BENEDICT F.G. - The metabolism of the albino rat during prolonged fasting at two different environmental temperatures. J. Nutrition, 3, 1930, 177-200.

HORST K., MENDEL L.B. and BENEDICT F.G. - The effects of some external factors upon the metabolism of the rat. J. Nutrition, 7, 1934, 277-303.

HORST K., MENDEL L.B. and BENEDICT F.G. - The influence of previous diet, growth and age upon the basal metabolism of the rat. J. Nutrition, 8, 1934, 139-162.

HOSEMANN H. - Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. 1 vol., 127 pp., Thieme édit., Stuttgart, 1949.

HOSKINS R.G. - Studies on Vigor. XVI. Endocrine factors in vigor. Endocrinology, 11, 1927, 97-105.

HOUSSAY B.A. et ARTUNDO A. - Métabolisme du rat blanc. C.R. Soc. Biol., 100, 1929, 124-127.

HUNTER J. - Expériences et observations sur la faculté dont jouissent les animaux de produire de la chaleur, pp. 203-228 in : Oeuvres complètes de J. HUNTER, traduites de l'anglais sur l'édition du Dr PALMER J.F. avec des notes par RICHELOT G., Tome IV: Anatomie, Physiologie et Anatomie comparée. Zoologie ; 1 vol., 686 pp., Didot édit., Paris, 1841.

HUPE K. und GROPP A. - Ueber den zeitlichen Verlauf der Mitoseaktivität in Gewebekulturen. Z. Zellforschung, 46, 1957, 67-70.

HUSTON M.J. and MARTIN A.W. - Rate of respiration of tissues in contact with oxygen. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 86, 1954, 103-107.

ISENSCHMID R. und KREHL L. - Ueber den Einfluss des Gehirns auf die Wärmeregulation. Arch. exp. Path. Pharmakol., 70, 1912, 107-134.

JOB S.V. - The oxygen consumption of Salvelinus fontinalis. Univ. Toronto Studies Biol. Ser. No 61, Publ. Ontario Fisheries Research Lab., 73, 1955, 39 pp.

JOHANSSON J.E. - Ueber die Tagesschwankungen des Stoffwechsels und der Körpertemperatur in nüchternem Zustande und vollständiger Muskelruhe. Skand. Arch. Physiol., 8, 1898, 85-142.

JUNDELL J. - Ueber die nykthemeralen Temperaturschwankungen im ersten Lebensjahr des Menschen. Jahresbuch für Kinderheilkunde, 59,1904, 521-618.

KAYSER Ch. - Contribution à l'étude du mécanisme nerveux de la régulation thermique. Régulation chimique et métabolisme de l'eau. Ann. Physiol. Physico-chim. biol., 5, 1929, 131-223.

KAYSER Ch. - Les échanges respiratoires des hibernants. 1 vol., 364 pp., Imprimerie Declume, Lons-Le-Saunier, 1940.

KAYSER Ch. - Le problème de la loi des tailles et de la loi des surfaces tel qu'il apparaît dans l'étude de la calorification des batraciens et reptiles et des mammifères hibernants. Arch. Sci. Physiol., 4, 1950, 361-378.

KAYSER Ch. - Le rythme nycthéméral des mouvements d'énergie . Revue Scient., 90e année, 1952, 173 - 188.

KAYSER Ch. - Bioénergétique, p. 51-125, in : Physiologie, Tome 1, 958 pp., Flammarion édit., Paris, 1963.

KIBLER H.H. and BRODY S. - Metabolism and growth rate of rats. J. Nutrition, 24, 1942, 461-468.

KLEIBER M. - Body size and metabolism. Hilgardia, 6, 1931/32, 315-353.

KLEIBER M. - Body zize and metabolism of liver slices in vitro. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 48, 1941, 419-423.

KLEIBER M. - Body size and metabolic rate. Physiol. Rev., 27, 1947, 511-541.

KLEIBER M. - The fire of life. 1 vol., 454 pp., Wiley édit., New York, 1961.

KLEIBER M., SMITH A.H. and CHERNIKOFF Th. N. - Metabolic rate of female rats as a function of age and body size. Amer. J. Physiol., 186, 1956, 9-12.

KLEITMAN N. -Sleep and wakefulness. 1 vol., 638 pp., University of Chicago Press édit., Chicago, 1939.

KLEITMAN N. - Biological rhythms and cycles. Physiol. Rev., 29, 1949, 1-30.

KLEITMAN N. and ENGELMANN Th. G. - Sleep characteristics of infants. J. Appl. Physiol., 6, 1953-54, 269-282.

KLUG H. - Neurosekretion und Aktivitätsperiodik bei Carabiden. Naturwissenschaften, 45, 1958, 141-142.

KLUG H. - Histo-physiologische Untersuchungen über die Aktivitätsperiodik bei Carabiden. Wiss. Z. Humboldt Univ. Berlin, 8, 1958/59, 405-434.

KOPF H. - Ueber die Fehlerhaftigkeit und Korrekturmöglichkeit bestehender Quotientendefinitionen in der Medizin und Biologie unter besonderer Berücksichtigung des respiratorischen Quotienten. Z. Biol., 113, 1963, 161-172.

KOPSCH Fr. - Rauber's Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Abt. 2, Knochen, Bänden, 348 pp., Thieme édit., Leipzig, 1914.

KREBS H.A. - Body size and tissue respiration. Biochem. Biophys. Acta, 4, 1950, 249-269.

KROGH A. - Experimental researches on the expiration of free nitrogen from the body. Skand. Arch. Physiol., 18, 1906, 364-420.

KRÜGER F. - Ueber den Exponenten der Temperaturfunktion biologischer Vorgänge und deren Grössenabhängigkeit. Biol. Zbl., 80, 1961, 721-750.

KRÜGER F. -Versuch einer mathematischen Analyse der "Normalkurve" von KROGH. Helgoländer Wissenschaftliche Meeresuntersuchungen, 8, 1963, 333-356.

KRUTA V1. - Circulatory mechanisms in mammals in relation to body weight and metabolic rate, in : Studie o Srovnácaí Fysiologii metabolismu. Konference o srovnávací fysiologii metabolismu poradaná v Praze dne 23.-24. dubna 1959, Praha 1960 (résumé anglais p. 248), 1 vol., 274 pp., Statni zdravotnicke nakladatelství édit., Praha, 1960.

LAMBERT R. et TEISSIER G. - Théorie de la similitude biologique . Ann. Physiol. Physico-chim. biol., 3, 1927, 212- 246.

LAULANIE F. - Sur un oxygénographe à écoulement donnant la mesure et l'expression graphique de la consommation de l'oxygène dans la respiration des animaux. Arch. Physiol. norm. path., 22, 1890, 571-578.

LAVOISIER A.L. - Expériences sur la respiration des animaux et sur les changements qui arrivent à l'air en passant par le poumon. Mémoires de l' Académie des Sciences, Année 1777, p. 185.

LAVOISIER A.L. et DE LAPLACE P.S. - Mémoire sur la chaleur. Mémoires de l'Académie des Sciences, Année 1780, p. 355.

LE BRETON E. et KAYSER Ch. - La loi des tailles et la respiration des tissus in vitro chez les homéothermes. C.R. Acad. Sci., 183, 1926, 397-399.

LE CHEVALLIER M. et LELEU M. - Thermomètres et thermostats à thermistances. Electronique Industrielle, No 10, 1956, 147-155.

LEE M.O. and CLARK E. - Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. Amer. J. Physiol., 89, 1929, 24-33.

LEFEVRE J. - Chaleur animale et bioénergétique. 1 vol., 1105 pp., Masson édit., Paris, 1911.

LEHMANN G. - Das Gesetz der Stoffwechselreduktion in der höheren Tierwelt. Z. Naturforsch., 6, 1951, 216-223.

LEHMANN G. - Das Gesetz der Stoffwechselreduktion und seine Bedeutung, pp. 4(5) 1- 4 (5) 32 in : Handbuch der Zoologie, herausgegeben von HELMCKE J.G. und LENGERKEN H.v., 8, 1. Lieferung, Walter de Gruyter édit., Berlin, 1956.

LEIDIG R. and GRAY G.M. - Effects of temperature on minimal metabolism of the hypothyroid and the normal rat. Amer. J. Physiol., 188, 1957, 507-508.

LINDQUIST E.F. - Design and analysis of experiments in psychology and education. 1 vol., 393 pp., Houghton Mifflin Comp. édit., Boston, 1953.

LISON L. - Statistique appliquée à la biologie expérimentale. 1 vol., 346 pp., Gauthier Villars édit., Paris, 1958.

LOCKER A. - Die Bedeutung experimenteller Variablen für die Abhängigkeit der Gewebsatmung von der Körpergrösse bei Säugetieren. Pflügers Arch. ges. Physiol., 268, 1959, 553-568.

LOCKER A. - Die Bedeutung experimenteller Variablen für die Abhängigkeit der Gewebsatmung von der Körpergrösse. II. Die Bezugsbasis. Pflügers Arch. ges. Physiol., 273, 1961, 345-352.

LOCKER A. - Das Problem der Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Körpergrösse. Naturwissenschaften, 48, 1961, 445-449.

LOCKER A. und LOCKER R.M. - Die Bedeutung experimenteller Variablen für die Abhängigkeit der Gewebsatmung von der Körpergrösse. III. Stimulation der Atmung und Auftrennung in Substratanteile. Pflügers Arch. ges. Physiol., 274, 1962, 581-592.

LOEWY A. - Ueber den Einfluss einiger Schlafmittel auf die Erregbarkeit des Athemcentrums nebst Beobachtungen über die Intensität des Gaswechsels im Schlafe beim Menschen. Berl. Klin. Wschr., 28e Année, No 18, 1891, 434-438.

LUNDHOLM L. - The effect of adrenalin on the oxygen consumption of resting animals. Acta Physiol. Scand., 19, Suppl. 67, 1949, 139 pp.

MADANSKY A. - The fitting of straight lines when both variables are subject to error. J. Amer. Stat. Assoc., 54, No 285, 1959, 175-184.

MALES B. e MAGAZ J. - Su una zona di neutralita termica nel metabolismo basale del ratto albino. Boll. Soc. ital. Biol. sper., 4, 1929, 461-465.

MARTIN A.W. and FUHRMAN F. A. - The relationship between basal metabolism and summated tissue respiration in the dog. Amer. J. Physiol., 133, 1941, P 379.

MARTIN A.W. and FUHRMAN F.A. - The relationship between summated tissue respiration and metabolic rate in the mouse and dog. Physiol. Zool., 28, 1955, 18-34.

MARX Ch. et KAYSER Ch. - Le rythme nycthéméral de l'activité chez le lézard (Lacerta agilis, Lacerta muralis). C.R. Soc. Biol., 143, 1949, 1375-1377.

MARX Ch., METZ B., HIEBEL G. et REYS Ph. - Influence de l'activité spontannée sur la consommation d'oxygène chez le rat et le pigeon (déterminée par l'emploi simultané de l'actographie et de la méthode de BENEDICT). Arch. Sci. Physiol., 6, 1952, 333-348.

MATHER K. - Statistical analysis in biology. 1 vol., 2e édit., 267 pp., Mathuen édit., Londres, 1946.

MEEH K. - Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers. Z. Biol., 15, 1879, 425-458.

METZ B. - Données récentes sur la régulation thermique. I. Modalités et contrôle des échanges de chaleur entre l'homme et le milieu. J. Physiol. (Paris), 51, 1959, 263-318.

METZ B., MARX Ch., HIEBEL G., ANDLAUER P., REYS Ph. et KAYSER Ch.- Le rythme nycthéméral de la température et de la calorification. J. Physiol. (Paris), 44, 1952, 135-142.

MEYERHOF O. und HIMWICH H.E. - Beiträge zum Kohlehydratstoffwechsel des Warmblütermuskels, insbesondere nach einseitiger Fetternährung. Pflügers Arch. ges. Physiol., 205, 1924, 415-437.

MILES G.H. - Telemetering techniques for periodicity studies. Ann. New York Acad. Sci., 98, 1962, 858-865.

MILLER A.T. jr. and BLYTH C.S. - Lean body mass as a metabolic reference standard. J. Appl. Physiol., 5, 1953, 311-316.

MITCHELL H.H. and CARMAN G.G. - Effect of excessive amounts of vitamin B on the basal metabolism of rats of different ages. Amer. J. Physiol., 76, 1926, 385-397.

MOOD A.H.F. - Introduction to the theory of statistics. 1 vol., 433 pp., Mc Graw-Hill Book Comp. édit., New York, 1950.

MORRISON P.R. - An automatic apparatus for the determination of oxygen consumption. J. biol. Chem., 169, 1947, 667-679.

MUNN N.L. - Handbook of Psychological Research on the rat. An introduction to animal psychology. 1 vol., 598 pp., Houghton Mifflin Comp. édit., Boston, 1950.

NIEBROJ T. - Ueber die Tagesrhythmik der Aktivität der neurosekretorischen Zellen im Hypothalamus der weissen Maus. Naturwissenschaften, 45, 1958, 67.

NIELSEN R.R., LOIZZI R.F. and KLITGAARD H.M. - Metabolic changes in the intact rat and excised tissues after thyroïdectomy. Amer. J. Physiol., 200, 1961, 55-57.

NOACH E.L. - Estimation of the metabolic rate in the rat. Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 3, 1953, 95-99.

NORTON, 1953 (Cf. LINDQUIST : Design and analysis of experiments in psychology and education. Houghton Mifflin Comp. édit., Boston, 1953).

NUERNBERGK E. - Endogener Rhythmus und CO_2 Stoffwechsel bei Pflanzen mit diurnalen Säurerhythmen. Planta (Berl.), 56, 1961, 28-70.

PARDIES J. - Alimentation stabilisée simple de hautes performances. Electronique Industrielle, No 14, 1957, 79-83.

PERRIMOND-TRONCHET R. - Etude comparative de quelques granulés de chaux sodée en vue d'établir les spécifications d'un granulé pour appareil respiratoire de plongée. Rev. d'Anesth. Analg., 13, 1956, 625-639.

PETREN T. und SOLLBERGER A. - Die 24 - Stunden Rhythmik des Leberglykogens bei Hühner, Embryonen und Küken verschiedenen Alters nebst Studien über die Unabhängigkeit der Rhythmik von äusseren Faktoren. Acta Med. Scand., Suppl., 145, 1953, 54-66.

PETROVIC A. - Greffes préhypophysaires intratesticulaires chez le rat : particularités de leur action sur les éléments du testicule, par comparaison avec les effets des greffes chez le cobaye. C.R. Soc. Biol., 149, 1955, 576-578.

PETROVIC A. et HEUSNER A. - Oxygénation d'un fragment d'organe in vitro : principe de culture organotypique en suspension dans la phase liquide. C.R. Acad. Sci., 253, 1961, 3066-3067.

PETROVIC A. et HEUSNER A. - Organotypic culture in liquid medium. Abstr. Thirteenth Annual Meeting of the Tissue Culture Association, Washington, 29-31 May, No 4, 1962.

PFEIFFER L. - Ueber den Fettgehalt des Körpers und verschiedener Theile desselben bei mageren und fetten Thieren. Z. Biol., 23, 1887, 340-380.

PITTENDRIGH C.S. - Circadian rhythms and the circadian organization of living systems, pp. 159-184 in : Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XXV : Biological clocks, 524 pp., The Biological Laboratory édit., Cold Spring Harbor, 1960.

PITTENDRIGH C.S. - On temporal organization in living systems. pp. 93-125 in : Harvey Lectures, Series 56, 264 pp., Academic Press édit., New York et Londres , 1961.

POHL R. - Tagesrhythmus im phototaktischen Verhalten der Euglena gracilis. Z. Naturforschung, 3b, 1948, 367-374.

POPOVIC V., POPOVIC P. et PETROVIC V. - La thyroïde et le rythme nycthéméral. C. R. Soc. Biol., 150, 1956, 1249-1251.

PORTE A. et PETROVIC A. - Sur les caractères ultrastructuraux de la thyroïde d'embryons de poulets en culture organotypique et leur signification fonctionnelle. C. R. Soc. Biol., 155, 1961, 1701-1705.

POTT R. und PREYER W. - Ueber den Gaswechsel und die chemische Veränderung des Hühnereies während der Bebrütung. Pflügers Arch. ges. Physiol., 27, 1882, 320-371.

PRECHT H., CHRISTOPHERSEN J. und HENSEL H. - Temperatur und Leben. 1 vol., 514 pp., Springer édit., Berlin, 1955.

QUENOUILLE M. H. - Associated measurements. 1 vol., 242 pp., Butterworths Scientific Publications édit., London, 1952.

REGNAULT V. et REISET J. - Recherches chimiques sur la respiration des animaux des diverses classes. Ann. Chim. Phys., 3e série, 26, 1849, 299-520.

RICHARDS A.N. and COLLISON L.W. - An apparatus for the continuous recording of the oxygen consumptions of small animals. J. Physiol. (London), 66, 1928; 299-306.

RICHARDSON H.B., SHOW E. and LOEBEL R.O. - Tissue metabolism. II. The respiratory quotient of normal and diabetic tissue. J. biol. Chem., 86, 1930, 551-569.

RICHET Ch. - Recherches de calorimétrie. Arch. Physiol. norm. path., 17 B, 1885, 237-291.

RICHET Ch. - Chaleur, pp. 81-271 in : Dictionnaire de Physiologie, Tome III C, 950 pp., Alcan édit., Paris, 1898.

RICHTER C.P. - Animal behavior and internal drives. Quart. Rev. Biol., 2, 1927, 307-343.

RICHTER C.P. - The role played by the thyroid gland in the production of gross bodily activity. Endocrinology, 17, 1933, 73-87.

RUBNER M. - Ueber den Einfluss der Körpergrösse auf Stoff - und Kraftwechsel, Z. Biol., 19, 1883, 535-562.

RUBNER M. - Ueber die tägliche Variation der Kohlensäure ausscheidung bei verschiedener Ernährungsweise. Beitrag zur Physiologie C. LUDWIG gewidmet, 1 vol., 259 pp., Leipzig, 1887, (cité d'après Centralblatt für Physiologie, 1887, 334-335).

RUBNER M. - Der Energiewert der Kost des Menschen. Z. Biol., 42, 1901, 261-308.

RUBNER M. - Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. 1 vol., 426 pp., Deuticke édit., Leipzig, 1902.

SCHAEFFER G. - Le métabolisme de base, pp. 65-101 in : Conférences de Physiologie médicale sur des sujets d'actualités. 1 vol., 237 pp., Masson édit., Paris, 1933.

SCHAEFFER G. et LE BRETON E. - L'action dynamique spécifique des protides. Actual. Scient. Industr., No 641, 78 pp., Hermann édit., Paris, 1938.

SCHLOSSBERG, 1950 (cité par MUNN N.L.- Handbook of psychological research on the rat. Houghton Mifflin Comp. édit., Boston, 1950).

SCHMALHAUSEN I. - Zur Methodik der Bestimmung der Wachstumskonstante. Arch. Entwickl. Mech. Organ., 124, 1931, 82-92.

SCHMIDLE A. - Die Tagesperiodizität der asexuellen Reproduktion von Pilobolus sphaerospans. Archiv Mikrobiol., 16, 1951, 80-100.

SCHMIDT-NIELSEN K. - Tissue respiration and body size. Science, 114, 1951, 306-307.

SEDLMAIR A.C. - Ueber die Abnahme der Organe, insbesondere der Knochen beim Hunger. Z. Biol., 37, 1899, 25-59.

SEEGEN J. and NOWAK J. - Versuche über die Ausscheidung von gasförmigem Stickstoff aus den im Körper umgesetzten Eiweissstoffen. Pflügers Arch. ges. Physiol., 19, 1879, 347-416.

SEGUIN et LAVOISIER A.L. - Premier Mémoire sur la respiration des animaux. Mémoire de l'Académie des Sciences, 1789, p. 185.

SHARP G.W.G. - Simultaneous reversal of diurnal rhythms of urine and electrolyte excretion, leucocytes and sleep/wakefulness, pp. 133-138 in : Atti VII Conferenz Internazionale della Societa per lo studio dei ritmi biologici inclusa la basimetria, Siena 5-7.9.1960.

SHERWOOD T.C. - The relation of season, sex and weight to the basal metabolism of the albino rat. J. Nutrition, 12, 1936, 223-236.

SHOLL D. - The quantitative investigation of the vertebrate brain and the applicability of allometric formulae to its study. Proc. Roy. Soc., B, 135, 1948, 243-258.

SIEGEL S. - Nonparametric statistic for the behavioral sciences. 1 vol., 312 pp., Mc Graw Hill Book Comp. édit., New York, 1956.

SIMPSON S. and GALBRAITH J.J. - An investigation into the diurnal variation of the body temperature of nocturnal and other birds, and a few mammals. J. Physiol. (London), 33, 1905, 225-238.

SLONAKER J.R. - Analysis of daily activity of the albino rat. Amer. J. Physiol., 73, 1925, 485-503.

SMITH R.E. and HOIJER D.J. - Metabolism and cellular function in cold acclimation. Physiol. Rev., 42, 1962, 60-142.

SOLLBERGER A. - Studies of temporal variation in biological variates, with special reference to the diurnal rhythm of liver glycogen and temperature in the chicken and of certain urinary metabolism in human diabetes. Suppl. to the Reports from the 5th Conference of the Society for Biological Rhythm, 2 vols, 111 et 91 pp., Stockholm, 1960.

STUSSI T., HEUSNER A., KAYSER C., MARX C. et HARMELIN M.L. - Relation entre le poids et la consommation d'oxygène. III. Etude interspécifique chez le Poisson. C.R. Soc. Biol., 157, 1963, 667-669.

SWEENEY B.M. - The photosynthetic rhythm in single cells of Gonyaulax polyedra. pp. 145-148 in : Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XXV : Biological Clocks, 524 pp., The Biological Laboratory édit., Cold Spring Harbor, 1960.

SWEENEY B.M. and HASTINGS J.W.- Characteristics of the diurnal rhythm of luminescence in Gonyaulax polyedra. J. cell. comp. Physiol., 49, 1957, 115-128.

SWEENEY B.M. and HASTINGS J.W. - Rhythmic cell division in populations of Gonyaulax polyedra . J. Protozool., 5, 1958, 217-224.

SWEENEY B.M. and HASTINGS J.W. - Effects of temperature upon diurnal rhythms. pp. 87-104 in : Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XXV, Biological Clocks, 524 pp., The Biological Laboratory édit., Cold Spring Harbor, 1960.

SWIFT R.W. and FORBES R.M. - The heat production of the fasting rat in relation to the environmental temperature. J. Nutrition, 18, 1939, 307-318.

SZYMANSKI J.S. - Eine Methode zur Untersuchung der Ruhe- und Aktivitätsperioden bei Tieren. Pflügers Arch. ges. Physiol., 158, 1914, 343-385.

SZYMANSKI J.S. - Die Verteilung der Ruhe- und Aktivitäts - Perioden bei weissen Ratten und Tanzmäusen.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 171, 1918, 324-347.

TAINTER M.L. and RYTAND D.A. - A simple apparatus for metabolic measurements on small animals. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 32, 1934, 361-363.

TEISSIER G. - La grandeur du métabolisme en fonction de la taille. Etude de biométrie théorique. Ann. Physiol. Physico-chim. biol., 4, 1928, 1-26.

TERROINE E.F. et ROCHE J. - Production calorique et respiration des tissus in vitro chez des homéothermes. C.R. Acad. Sci., 180, 1925, 225-227.

TERROINE E.F. et TRAUTMANN S. - Influence de la température extérieure sur la production calorique des homéothermes et la loi des surfaces. Ann. Physiol. Physico-chim. biol., 3, 1927, 422-457.

TERROINE E.F. et ZUNZ E. - Le métabolisme de base. 1 vol., 187 pp., Presses Universitaires de France édit., Paris, 1925.

THAUER R. - Mécanismes périphériques et centraux de la régulation de la température. Arch. Sci. Physiol., 15, 1961, 95-123.

THAUER R. - Die Auslösungsmechanismen der chemischen Temperaturregulation, pp. 390-397 in : Proc. Internat. Union Physiol. Sci., Vol. I, XXII Internat. Congress, Leiden, 1962, Lectures and Symposia, Part I, Lectures, Symposia I-X.

UEBELMESSER E.R. - Ueber den endonomen Tagesrhythmus der Sporangienträgerbildung von Pilobolus : Arch. Mikrobiol., 20, 1954, 1-33.

USINGER W. - Respiratorischer Stoffwechsel und Körpertemperatur der weissen Maus in thermoindifferenter Umgebung. Pflügers Arch. ges. Physiol., 264, 1957, 520-535.

VIAUD G. - in : PIERON H. - Vocabulaire de la Psychologie, 1 vol., 2e édit., 469 pp., Presses Universitaires de France, Paris, 1957.

VOIT C. - Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hungern. Z. Biol., 2, 1866, 305-365.

VOIT E. - Welchen Schwankungen unterliegt das Verhältnis der Organgewichte zum Gesamtgewichte des Tieres ?
Z. Biol., 46, 1905, 153-197.

VÖLKER H. - Ueber die tagesperiodischen Schwankungen einiger Lebensvorgänge des Menschen. Pflügers Arch. ges. Physiol., 215, 1927, 43-77.

WARBURG O. - Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs (traduction française Aubel et Genevois), 2 vols, 231 et 217 pp.,Alcan édit., Paris, 1928.

WEBB H.M. and BROWN F.A. jr. - Timing long-cycle physiological rhythms. Physiol. Rev., 39, 1959, 127-161.

WEBB H.M. and BROWN F.A. jr.- Seasonal variations in oxygen consumption of Uca Pugnax. Biol. Bull., 121, 1961, 561-571.

WELS P. - Der Einfluss der Tiergrösse auf die Oxydationsgeschwindigkeit im überlebenden Gewebe. Pflügers Arch. ges. Physiol., 209, 1925, 32-48.

WEYMOUTH F.W., CRISMON J.M., HALL V.E., BELDING H.S. and FIELD J. - Total and tissue respiration in relation to body weight. A comparison of the Kelp crab with other crustaceans and with mammals. Physiol. Zool., 17, 1944, 50-70.

WILKINS M.B. - An endogenous rhythm in the rate of carbon dioxide output of Bryophyllum. III. The effects of temperature changes on the phase and period of the rhythm. Proc. Roy. Soc., London, 156, 1962, 220-241.

ZEUTHEN E. - Oxygen uptake as related to body size in organisms. Quart. Rev. Biol., 28, 1953, 1-12.

ZEUTHEN E. - Comparative physiology (respiration). Ann. Rev. Physiol., 17, 1955, 459-482.

ZUNTZ N. und OPPENHEIMER C. - Ueber verbesserte Modelle eines Respirationsapparates nach dem Prinzip von REGNAULT et REISET. Biochem. Z., 14, 1908, 361-368.

TABLE DES MATIERES.

PREMIERE PARTIE

METHODES

1.1. Enregistrement permanent des volumes d'oxygène consommés de trois minutes en trois minutes par le rat.
1.1.1. Introduction.
1.1.2. Principe du fonctionnement du montage.
1.1.3 .Description des différents éléments de l'appareil.
1.1.3.1. La cage à métabolisme.
1.1.3.2. Les absorbeurs du gaz carbonique.
1.1.3.3. Le saturateur en vapeur d'eau.
1.1.3.4. La pompe.
1.1.3.5. Le débit-mètre.
1.1.3.6. L'étuve.
1.1.3.7. Le circuit de remplissage et de mesure.

1.1.3.7.1. Le spiromètre.
1.1.3.7.1.1.Description.
1.1.3.7.1.2. Fonctionnement.
1.1.3.7.1.3. Etalonnage du spiromètre.

1.1.3.7.2. Les vannes.
1.1.3.7.3. Le réservoir d'oxygène.

1.1.4. Les circuits électroniques de commande des vannes.

1.1.5. Dispositif de secours.

1.1.6. Etude critique de la méthode.
1.1.6.1. Causes d'erreur liées au principe du circuit fermé.
1.1.6.1.1. Problème d'étanchéité.
1.1.6.1.2. Variation de la température du circuit pendant les mesures.
1.1.6.1.3. La pression atmosphérique.
1.1.6.1.4. Les gaz produits par l'animal.

1.1.6.1.4.1. Théorie.
1.1.6.1.4.2. Diminution de l'accumulation des gaz.
1.1.6.1.4.3. Le retard instrumental.
1.1.6.1.4.4. Erreur due à la pompe.

1.1.6.2. Causes d'erreur liées aux modifications techniques.

1.1.6.2.1. Erreur due au remplissage du spiromètre.
1.1.6.2.2. Etalonnage du spiromètre.

1.1.6.2.2.1. Précision de l'étalonnage.
1.1.6.2.2.2. Fidélité de l'étalonnage.

1.1.6.2.3. Mesure du temps.
1.1.6.2.4. Erreur absolue maximum.

1.1.7. Préparation de l'expérience.

1.1.8. Conclusion.

1.2. Enregistrement de l'activité motrice du rat.

1.2.1. Introduction.
1.2.2. Fonctionnement de l'actographe.
1.2.3. Description de l'actographe.

1.2.3.1. Le dispositif mécanique.
1.2.3.2. Le circuit électronique.

1.2.4. Conclusion.

1.3. Enregistrement de la température centrale.

1.3.1. Introduction.
1.3.2. Principe de la mesure.
1.3.3. Description des différents éléments de l'appareil.

1.3.3.1. La sonde.
1.3.3.2. Le pont de Wheatstone.
1.3.3.3. L'oscillateur.
1.3.3.4. L'amplificateur.

1.3.4. Etude des causes d'instabilité de l'amplificateur.

1.3.4.1. Les fluctuations de la tension du secteur.
1.3.4.2. Les variations des tensions de polarisation des grilles.
1.3.4.3. Changements des caractéristiques des lampes.
1.3.4.4. L'instabilité du redresseur.
1.3.4.5. L'instabilité de la thermistance.

1.3.5. Etalonnage de la thermistance.
1.3.6. Protection de l'appareil enregistreur.
1.3.7. Conclusion.

1.4. Méthodes statistiques utilisées.
1.4.1. Introduction
1.4.2. Description des tests utilisés.

1.4.2.1. Etude des distributions.

1.4.2.1.1. Distribution de GAUSS.
1.4.2.1.2. Distribution de POISSON.
1.4.2.1.3. Ajustement d'une courbe normale à un histogramme expérimental.
1.4.2.1.4. Test du χ^2.

1.4.2.2. Test de position de la moyenne.

1.4.2.2.1. Intervalle de confiance de la moyenne.

1.4.2.3. Analyse de variance.
1.4.2.4. Analyse de régression.

1.4.2.4.1. Equation de régression.
1.4.2.4.2. Coefficient de régression.
1.4.2.4.3. Analyse de variance d'une régression linéaire.
1.4.2.4.4. Signification de la régression.
1.4.2.4.5. Variance du coefficient de régression.
1.4.2.4.6. Erreur-type sur la pente.
1.4.2.4.7. Intervalle de confiance de la pente.
1.4.2.4.8. Variance d'une valeur estimée à l'aide de la régression.

1.4.2.5. Analyse de la corrélation.

1.4.2.5.1. Le coefficient de Bravais Pearson.
1.4.2.5.2. Le coefficient de Spearman.
1.4.2.5.3. Comparaison des coefficients de corrélation de Bravais Pearson.
1.4.2.5.4. Coefficient de corrélation moyen.

1.4.2.6. Analyse de la covariance.

1.4.2.6.1. Coefficient de régression intragroupe.
1.4.2.6.2. Rapport de "variance due à la régression" à la "variance résiduelle".
1.4.2.6.3. Coefficient de corrélation intragroupe.
1.4.2.6.4. Rapport de "variance entre groupes" à la "variance résiduelle intra-groupe".

1.4.3. Tables statistiques.

1.4.4. Conclusion.

1.5. Conditions expérimentales.

1.5.1. Introduction.
1.5.2. Le matériel biologique.
1.5.3. Alimentation.
1.5.4. Conditions de mesures.

DEUXIEME PARTIE

LES RESULTATS EXPERIMENTAUX.

2.1. Mise en évidence qualitative des causes de variations de la consommation d'oxygène du rat.

2.1.1. Effet de la mise en expérience de l'animal.

2.1.2. Effet de l'activité musculaire sur la consommation d'oxygène.
2.1.3. Facteur nycthéméral de la consommation d'oxygène.
2.1.4. Conclusion.

2.2. Etude de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène.

2.2.1. Considérations générales.
2.2.2. Rapport entre l'activité musculaire et la consommation d'oxygène.

2.2.2.1. Relation entre l'activité musculaire et la consommation d'oxygène pendant une phase déterminée du cycle nycthéméral.

2.2.2.1.1. Problème de l'évaluation quantitative de l'activité.

2.2.2.1.2. Méthode expérimentale.
2.2.2.1.3. Résultats.
2.2.2.1.4. Discussion.
2.2.2.1.5. Conclusion.

2.2.2.2. Rapport entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène au cours du cycle nycthéméral.

2.2.2.2.1. Introduction : modalités d'action d'un facteur nycthéméral.

2.2.2.2.2. Méthode expérimentale.
2.2.2.2.3. Résultats expérimentaux : analyse statistique.

2.2.2.2.3.1. Relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène au cours du cycle nycthéméral.
2.2.2.2.3.2. Régression entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène.
2.2.2.2.3.3. Test d'homogénéité des coefficients de corrélation.
2.2.2.2.3.4. Répartition systématique des points expérimentaux autour de la droite de régression.
2.2.2.2.3.5. Conclusions partielles.
2.2.2.2.3.6. Variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos. Mise en évidence par l'analyse statistique des résultats du rat 31.

2.2.2.2.3.6.1. Définition des phases diurne et nocturne.
2.2.2.2.3.6.2. Régressions diurne et nocturne.
2.2.2.2.3.6.3. Comparaison des paramètres des régressions diurne et nocturne.

2.2.2.2.3.6.3.1. Les termes constants : $\overline{Y}_d$ et $\overline{Y}_n$.
2.2.2.2.3.6.3.2. Les coefficients de régression.

2.2.2.2.3.6.4. Analyse de covariance des régressions diurne et nocturne.
2.2.2.2.3.6.5. Conclusion.

2.2.2.2.3.7. Variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos : analyse statistique des résultats d'un groupe de quatre rats.

2.2.2.2.3.7.1. Les coefficients de corrélation.
2.2.2.2.3.7.2. Les coefficients de régression.
2.2.2.2.3.7.3. Différence entre les niveaux diurne et nocturne de la consommation d'oxygène de repos calculée.
2.2.2.2.3.7.4. Comparaison entre les valeurs calculées et les valeurs mesurées de la consommation d'oxygène de repos.
2.2.2.2.3.7.5. Discussion.
2.2.2.2.3.7.6. Evolution de la consommation d'oxygène de repos calculée au cours du cycle nycthéméral.
2.2.2.2.3.7.7. Conclusion générale.

2.2.3. Détermination directe de la consommation d'oxygène de repos.

2.2.3.1. Introduction.

2.2.3.1.1. Problème de la mesure directe du métabolisme de repos.
2.2.3.1.2. Possibilités d'étude.
2.2.3.1.3. Moyens d'analyse statistique.

2.2.3.2. Méthode expérimentale.
2.2.3.3. Résultats expérimentaux : analyse statistique.

2.2.3.3.1. Distribution des mesures de trois minutes de la consommation d'oxygène.

2.2.3.3.1.1. Résultats obtenus chez le rat 122.
2.2.3.3.1.2. Résultats de toutes les expériences faites chez les rat 118, 120 et 122.
2.2.3.3.1.3. Discussion.
2.2.3.3.2. Effet de la durée de la mesure sur la forme de la distribution des mesures de la consommation d'oxygène.
2.2.3.3.3. Décomposition de la variance de la consommation d'oxygène suivant deux sources de variation : l'activité motrice et l'heure de la journée.

2.2.3.3.3.1. Résultats obtenus chez le rat 122.
2.2.3.3.3.2. Résultats obtenus chez un groupe de trois rats.

2.2.3.3.4. Comparaison de la consommation d'oxygène totale à la consommation d'oxygène de repos : importance du facteur "activité".
2.2.3.3.5. Variations interindividuelles de la consommation d'oxygène totale.
2.2.3.3.6. Description d'un cycle nycthéméral de la consommation d'oxygène de repos.

2.2.3.4. Discussion.
2.2.3.5. Conclusion.

2.2.4. Conclusion générale.

2.3. Facteurs de la variation nycthémérale de la consommation d'oxygène de repos.

2.3.1. Considérations générales.
2.3.2. Effets de la mise en expérience.

2.3.2.1. Résultats.
2.3.2.2. Discussion.

2.3.3. La température centrale.

2.3.3.1. Introduction.
2.3.3.2. Courbes de température centrale du rat.

2.3.3.2.1. Courbe de température du rat non entraîné.
2.3.3.2.2. Courbe de température du rat entraîné.
2.3.3.2.3. Fluctuations rapides de la température centrale.

2.3.3.3. Rapports de phase entre la variation nycthémérale de la température centrale et celle du métabolisme de repos.

2.3.3.3.1. Introduction.
2.3.3.3.2. Courbes de température centrale et de métabolisme de repos.
2.3.3.3.3. Discussion.
2.3.3.3.4. Conclusion.

2.3.4. La thyroïde.

2.3.4.1. Introduction.
2.3.4.2. Méthode expérimentale.
2.3.4.3. Effet de la thyroïdectomie sur la consommation d'oxygène.

2.3.4.3.1. Résultats concernant une phase déterminée du cycle nycthéméral.
2.3.4.3.2. Résultats obtenus au cours d'expériences de longue durée chez le rat 122.
2.3.4.3.3. Résultats obtenus chez six rats.
2.3.4.3.4. Discussion.

2.3.4.4. Action d'un greffon intratesticulaire sur la consommation du rat thyréoprive.

2.3.4.4.1. Résultats expérimentaux.
2.3.4.4.2. Discussion.

2.3.4.5. Action de la thyroïde sur le rythme nycthéméral du métabolise de repos.

2.3.4.5.1. Résultats obtenus chez le rat 120.
2.3.4.5.2. Résultats généraux.

2.3.4.6. Discussion.
2.3.4.7. Conclusion.

2.3.5. Influence de la saison sur le métabolisme de repos.

2.3.5.1. Introduction.
2.3.5.2. Analyse statistique des résultats.
2.3.5.3. Conclusion.

2.3.6. Rapport entre le cycle nycthéméral du métabolisme de repos, de la température centrale et de l'activité motrice.

2.3.6.1. Introduction.
2.3.6.2. Résultats expérimentaux.

2.4. La thermorégulation du rat placé à la neutralité thermique.

2.4.1. Introduction.
2.4.2. Relation entre l'oxygène consommé et la chaleur produite.

2.4.2.1. Introduction.
2.4.2.2. Le quotient respiratoire.
2.4.2.3. Discussion.
2.4.2.4. Conclusion.

2.4.3.Relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale.

2.4.3.1. Considérations méthodologiques.

2.4.3.1.1. Le problème physiologique.
2.4.3.1.2. Le problème statistique.
2.4.3.1.3. Le problème expérimental.

2.4.3.2. Résultats expérimentaux.

2.4.3.2.1. Etude de la relation $\dot{V}_{O_2} = f\ (\vartheta_c^{\circ})$ chez un rat.
2.4.3.2.2. Etude générale des résultats expérimentaux.

2.4.3.2.2.1. La loi de VAN'T HOFF-ARRHENIUS.
2.4.3.2.2.2. La loi de NEWTON.
2.4.3.2.2.3. Reproductibilité de la relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale.

2.4.3.2.3. Discussion.

2.4.4. Etude du fonctionnement du "thermostat-rat".

2.4.4.1. Introduction.
2.4.4.2. Analyse des variations rapides de la température centrale et de la consommation d'oxygène.
2.4.4.3. Etude de la consommation d'oxygène et de la température centrale chez le rat anesthésié.

2.4.4.3.1. Expériences.

2.4.4.4. Discussion.
2.4.4.5. Influence de l'activité motrice sur la relation entre la consommation d'oxygène et la température centrale.

2.4.4.5.1. Introduction.
2.4.4.5.2. Résultats expérimentaux.
2.4.4.5.3. Discussion.

2.4.4.6. Etude de la déperdition de chaleur.

2.4.4.6.1. Introduction.
2.4.4.6.2. Résultats expérimentaux.
2.4.4.6.3. Discussion.

2.4.4.7. Le fonctionnement du "thermostat-rat" en l'absence de la thyroïde.

2.4.4.7.1. Introduction.
2.4.4.7.2. Résultats expérimentaux.
2.4.4.7.3. Discussion.
2.4.4.7.4. Conclusion.

2.5. Relation entre le poids et la consommation d'oxygène.

2.5.1. Introduction.
2.5.2. Méthode expérimentale.
2.5.3. Résultats expérimentaux.
2.5.4. Analyse statistique des valeurs du métabolisme de base de la littérature.

2.5.4.1. Introduction.
2.5.4.2. Distribution des mesures de la consommation d'oxygène de base.
2.5.4.3. Etude de la relation entre le poids et la consommation d'oxygène de base.
2.5.4.4. Discussion.
2.5.5. Conclusion générale.

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION GENERALE.

3.1. Introduction.
3.2. Analyse de la contribution des différents tissus au métabolisme de base du rat.

3.3. Le problème du rythme nycthéméral du métabolisme de base.
3.4. Signification physiologique de la zone de neutralité thermique.
3.5. La loi des surfaces et la respiration cellulaire.

CONCLUSIONS GENERALES

Résumé analytique.

Position du problème.
Méthodes expérimentales.
Résultats expérimentaux.
Conclusions.
Addenda.

BIBLIOGRAPHIE.